

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni

Plicní a TBC oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.

Studijní program: Vnitřní nemoci

Fenotypicky řízená léčba pacientů
s těžkým astma bronchiale v ČR

Phenotype - based treatment of severe asthma bronchiale in the Czech Republic

Disertační práce

Plzeň, 2022

Autor práce: MUDr. Petr Vaník

Školitel: doc. MUDr. Milan Teřl, PhD.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem předkládanou disertační práci vypracoval samostatně a že jsem všechny použité informační zdroje řádně uvedl v příloženém seznamu literatury. Dále prohlašuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Borku dne 5.4. 2022

MUDr. Petr Vaník

Předmluva

Tato práce vznikla na základě spolupráce Plicního oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s., Ústavu klinické imunologie a alergologie FN Hradec Králové, Kliniky pneumologie a ftyzeologie FN a LF UK v Plzni, pod odborným vedením školitele doc. MUDr. Milana Teřla, Ph.D. Chtěl bych velice poděkovat svému školiteli za jeho vedení, podporu a předávání cenných zkušeností v průběhu celého studia, dále kolegovi MUDr. Jakobovi Novosadovi z Ústavu klinické imunologie a alergologie FN Hradec Králové za pomoc při detailní analýze dat z registru pacientů s těžkým astmatem a jejich následnému statistickému zpracování. Nakonec i všem kolegům z center pro léčbu těžkého astmatu z celé republiky za jejich spolupráci při dodávání dat nejen do registru, ale i poskytnutí detailních informací o konkrétním alergologickém profilu jednotlivých pacientů. Samozřejmě patří poděkování i spolupracovníkům na oddělení a mojí rodině za maximální podporu v průběhu celé práce.

Abstrakt

Úvod

V posledních letech existuje již mnoho důkazů, že astma je onemocnění, jehož zánětlivá podstata je etiopatogeneticky výrazně heterogenní. Současně s tímto faktem se objevují nové léčebné možnosti těžkých forem astmatu, tzv. cílená biologická léčba. Předpokladem racionální indikace této léčby je bližší fenotypizace astmatu za použití dostupných biomarkerů.

Cíl

Cílem předkládané práce je:

A) Podání aktuálního přehledu diagnostiky a léčby astmatu ve světě a v České Republice se zaměřením na sledování efektu cílené terapie těžkých forem astmatu vybraných na podkladě fenotypizace pomocí biomarkerů.

B) Vlastní práce, která je rozdělena do 3 částí:

1. V první části jde o hodnocení efektu léčby anti IgE protilátkou omalizumabem v ČR od roku 2007.
2. V druhé části je podrobně zkoumán vztah konkrétního alergologického profilu pacientů k výsledkům léčby omalizumabem v celé ČR.
3. Třetí část se zabývá možným přínosem vyšetřování periostinu při výběru cílené terapie.

METODY

V první části vlastní práce jsme provedli retrospektivní post-hoc analýzu dat pacientů s těžkým refrakterním astmatem z 10 center v ČR z období 2007 až 2018 léčených omalizumabem, u kterých byl dostatek dat týkajících se výsledků léčby. Efekt léčby byl hodnocený pomocí skóre GETE (Global evaluation of treatment effectiveness), hlavní sledované parametry jsou počet těžkých exacerbací, dávky užívaných systémových steroidů, frekvence příznaků denních i nočních a spotřeba úlevové medikace. Sběr dat měl smíšený design (průřezový a longitudinální).

V druhé části jsme provedli retrospektivní post-hoc analýzu stejného souboru pacientů jako v části 1, kde bylo k dispozici dostatek dat o alergologickém profilu pacientů. Srovnávali jsme výsledky léčby u podskupin pacientů polysensibilizovaných (sensibilisace na nejméně 3 celoroční alergeny) s monosensibilizovanými na jednotlivé alergeny nebo částečně polysensibilizované pacienty (kombinace jednotlivých alergenů, ale maximálně 2 celoročních alergenů).

Ve třetí části jsme se podíleli na studii, která zkoumala vybrané klinické parametry, které by mohly ovlivňovat hladinu periostinu u pacientů s astmatem.

Statistické analýzy využívaly převážně Chí kvadrát test, Mann-Whitney test, T-test, Friedmanovu ANOVU a model Coxovy regrese, pro všechny analýzy byla označena jako statisticky významná hodnota $p < 0,05$.

VÝSLEDKY

Ad 1) Analyzována byla data 279 pacientů (58,3% žen, průměrný věk 52,9 let). Respondeři představovali 82,8% všech pacientů. Zavedení léčby anti IgE výrazně redukuje množství těžkých exacerbací, dávky užívaných systémových steroidů i množství příznaků cca na polovinu.

Ad 2) Byla vyhodnocena data 279 pacientů stejně jako v části 1. Neprokázali jsme rozdíly v zastoupení jednotlivých aeroalergenů mezi respondery a non-respondery, nicméně jsme identifikovali podskupinu responderů (polysenzibilizovaní na nejméně 3 celoroční aeroalergeny) s lepší odpovědí na léčbu (OR = 2.217, p = 0,02).

Ad 3) Ve skupině pacientů léčených omalizumabem byly naměřené nižší hladiny periostinu v séru oproti pacientům s běžnou léčbou (p = 0,025), mezi skupinou pacientů s přítomností nebo nepřítomností chronické rhinosinuitidy s nosními polypy (CRSwNP) nebyl naopak v hladinách periostinu patrný žádný celkový rozdíl (p = 0,087). Významné snížení hladin periostinu bylo potvrzeno u pacientů bez přítomnosti CRSwNP pouze v podskupině léčených omalizumabem (p = 0.017) na rozdíl od pacientů léčených konvenčně (p = 0,530). A opačně nižší hladiny sérového periostinu u pacientů léčených omalizumabem byly naměřené jen bez přítomnosti CRSwNP (p = 0,005), na rozdíl od pacientů, kde CRSwNP byla přítomna (p = 0,386)

ZÁVĚR

Česká republika se stala prvou zemí na světě, kde vzniklo v r. 2015 národní doporučení, fenotypizující astma na základě spojitosti klinických projevů s bližšími charakteristikami zánětu, konkrétně přítomnosti eozinofilie a alergie, vyúsťující ve tři základní fenotypy: 1. eozinofilní alergické, 2. eozinofilní nealergické a 3. non-eozinofilní, nealergické astma, na něž cílí dnešní možnosti biologické léčby namířené proti IgE protilátce nebo proti cytokinům regulujícím množství a aktivitu eozinofilů.

V ČR existuje síť center pro diagnostiku a léčbu těžkého astmatu, umožňující sběr dat a hodnocení efektivity biologické léčby. V naší práci dokumentujeme vysokou úspěšnost biologické léčby, konkrétně u pacientů léčených omalizumabem je to 82,8% responderů. Analýzou dat z registru CAR jsme dále potvrdili dosavadní nálezy a výsledky četných studií, že aditivní terapie omalizumabem je vysoce efektivní nástroj k léčbě pacientů s těžkým astmatem alergické etiologie.

Základními biomarkery s největším praktickým využitím při biologické léčbě těžkého astmatu nadále zůstávají celkové a specifické IgE a eozinofilie v periferní krvi.

Dle našeho povědomí, je naše studie první na světě, která poskytuje údaje o vlivu senzibilizace konkrétními alergeny nebo jejich kombinací na výsledky léčby těžkého alergického astmatu u pacientů léčených omalizumabem. Naše závěry sice neprokázaly rozdíly v četnosti zastoupení jednotlivých alergenů mezi respondery či non-respondery, nicméně mono- nebo oligosenzibilizovaní pacienti mají menší pravděpodobnost účinné léčby než polysenzibilizovaní pacienti, kteří mohou představovat odlišnou podskupinu alergických onemocnění.

V naší práci jsme také prokázali, že omalizumab snižuje hladinu periostinu, avšak při současné přítomnosti chronické rhinosinuitidy s nosními polypy (CRSwNP) se hladina periostinu při léčbě omalizumabem nesnižuje. Přestože interpretace výsledků je limitovaná vzhledem k malému množství vyšetřovaných pacientů, naše výsledky podporují názor, že alergičtí pacienti s CRSwNP mohou představovat patogeneticky odlišnou formu nemoci.

Abstract

INTRODUCTION

In recent years there has been a lot of evidence that asthma is etiopathogenetically widely heterogeneous inflammatory disease. Simultaneously with this knowledge, there are new therapeutic possibilities of severe asthma, ie. targeted biological therapy, which reflects their inflammatory heterogeneity. A prerequisite of rational indications of this treatment requires closer asthma phenotyping using available biomarkers.

AIM

The aim of submitted work is as follows:

A) Overview of diagnostics and treatment of asthma in the world and in the Czech Republic with focus on monitoring the effect of targeted therapy of severe asthma selected on the basis of phenotyping using biomarkers.

B) The work is divided into three parts.

1. In the first part it is about evaluating the effect of treatment with anti IgE antibody omalizumab in the Czech Republic since 2007.
2. In the second part, the relationship between the specific allergic profile of patients to the results of treatment with omalizumab in the Czech Republic is examined in detail.
3. The third part deals with possible benefit of the periostin investigation in the selection of targeted therapy.

METHODS

In the first part of our work we performed a retrospective post-hoc analysis of patient data with severe refractory asthma from 10 centers in the Czech Republic from 2007 to 2018 treated with omalizumab, which there was enough data relating to treatment results. The treatment effect was evaluated by GETE (Global evaluation of treatment effectiveness), main monitored parameters are the number of severe exacerbations, dose of used systemic steroid, frequency of daily and night symptoms, consumption of relief medication. Data collection had mixed design (cross-sectional and longitudinal).

In the second part, we performed retrospective post-hoc analysis of the same patient set as in part 1, where there was enough data on allergic profile of patients. We compared the results of treatment for subgroups of patients polysensitized (sensitization to at least 3 perennial allergens) with monosensitized to individual allergens or partially polysensitized patients (combinations of individual allergens, but up to 2 perennial).

In the third part, we participated in a study that examined selected clinical parameters that could influence periostin levels in patients with asthma.

Statistical analyzes used predominantly Chi-square test, Mann-Whitney test, T-test, Friedman's ANOVA and Cox regression model, for all analyzes were marked as a statistically significant $P < 0.05$.

RESULTS

1) Data of 279 patients were analyzed (58.3% of women, mean age 52.9 years). Omalizumab treatment presented an 82.8% response rate. Introduction of anti IgE treatment significantly reduces the amount of severe exacerbations, the dose of used system steroids and a number of symptoms of about half.

2) Data of 279 patients were evaluated as in part 1.

We have not shown differences in the representation of individual aeroallergens between responders and non-responders, however we identified the subgroup of responders (polysensitized to at least 3 perennial aeroallergens) with better response to treatment (OR = 2.217, $p = 0,02$).

3) Serum periostin levels were decreased in omalizumab-treated asthma patients in comparison to conventionally treated patients ($p = 0.025$), but there was no overall difference in periostin levels between patients with the presence or absence of CRSwNP ($p = 0.087$). A significant decrease in periostin levels has been confirmed in patients without the presence of CRSwNP only in a subgroup treated with omalizumab ($p = 0.017$) in contrast to patients treated by conventional therapy ($p = 0.530$). Conversely, lower levels of serum periostin in omalizumab-treated patients were discernible only if CRSwNP was not present ($p = 0.005$), in contrast to patients with CRSwNP ($p = 0.386$)

CONCLUSION

The Czech Republic became the first country worldwide, where in national recommendations it was established in 2015: phenotyping asthma based on the continuity of clinical manifestations with closer characteristics of inflammation, namely the presence of eosinophilia and allergy, resulting in three basic phenotypes: 1. Eosinophilic allergic, 2. Eosinophilic non-allergic and 3. Non-eosinophilic, non-allergic asthma, which is targeting today's biological treatment either against the IgE antibody or against cytokines regulating the amount and activity of eosinophils.

In the Czech Republic, there is a network of centers of diagnostics and treatment of severe asthma, allowing data collection and evaluation of biological treatment efficiency. In our work we document the high success rate of biological treatment, specifically in patients treated with omalizumab, it is 82.8% of responders.

By analyzing data from the CAR registry, we also confirmed the findings and results of numerous studies, that additive therapy omalizumab is a highly effective tool for treating patients with severe allergic asthma.

Basic biomarkers with the greatest practical impact in biological treatment of severe asthma continue to remain total and specific IgE and eosinophilia in peripheral blood.

According to our knowledge, our study is first worldwide, which provides data on the effects of sensitization by specific allergens or combinations thereof to the results of treatment in patients with severe allergic asthma treated with omalizumab. Although our conclusions have not shown differences in frequency of presentation of individual allergens between responders or non-responders, however we found that mono- or oligosensitized patients have less likely successful treatment than polysensitized patients, who can represent a different subgroup of allergic diseases.

In our work, we have shown that omalizumab reduces the level of periostin, but the periostin levels are not reduced in the treatment of omalizumab in the presence of chronic rhinosinuitis with nasal polyps (CRSwNP). Although the interpretation of the results is limited due to the small amount of patients examined, our results support the view that allergic patients with CRSwNP can represent a pathogenetically different form of illness.

OBSAH

ABSTRAKT.....	4
ABSTRACT.....	6
OBSAH.....	8
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....	9
1. ÚVOD.....	12
2. CÍL PRÁCE.....	13
3. PŘEHLED PROBLEMATIKY.....	14
3.1. Epidemiologie.....	14
3.2. Etiologie a patogeneze.....	14
3.3. Klasifikace.....	18
3.4. Diagnostika.....	18
3.5. Fenotypizace.....	23
3.6. Léčba.....	26
3.6.1. Úlevová medikace.....	26
3.6.2. Kontrolující medikace.....	27
3.6.3. Nefarmakologické postupy.....	30
3.6.4. Biologická léčba.....	31
3.7. Biomarkery.....	37
3.7.1. Biomarkery alergie.....	38
3.7.2. Biomarkery eozinofilie.....	39
4.1. SHRUTÍ PŘÍNOSU ČESKÉ ASTMATOLOGIE.....	41
4.2. VLASTNÍ PRÁCE.....	43
4.2.1. Hodnocení efektu léčby omalizumabem v ČR.....	43
4.2.2. Závislost výsledků léčby omalizumabem na konkrétním alergologickém profilu pacientů.....	51
4.2.3. Přínos periostinu při výběru cílené terapie.....	59
5. ZÁVĚRY.....	62
6. SEZNAM LITERATURY.....	63
7. SEZNAM OBRÁZKŮ A SCHÉMAT.....	75
8. PUBLIKAČNÍ ČINNOST AUTORA.....	76

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ABPA alergická bronchopulmonální aspergilóza
ACOS Asthma COPD Overlap Syndrome (překryvný syndrom astma a CHOPN)
ACT Asthma Control Test (test kontroly astmatu)
ADAM 33 A desintegrin and mettaloprotease domain (gen patřící do rodiny ADAM 33)
ADCC apoptóza mechanismem buňkami zprostředkované cytotoxicity závislé na protilátkách
AIA aspirinem indukované astma
ALT antileukotrieny
Anti-TSLP protilátka proti tymickému stromálnímu lymfopoetinu
Anti-IgE protilátka proti imunoglobulinu E
Anti-IL5 protilátka proti interleukinu 5
APC antigen prezentující buňky
AZT azitromycin
ATS American Thoracic Society (Americká hrudní společnost)
β2 agonisté sympatomimetika stimulující β2 receptory
BAL bronchoalveolární laváž
BALTe bronchoalveolární lavážní tekutina
BD bronchodilatační
BDP beklometason dipropionát
BHR bronchiální hyperreaktivita
BK bronchokonstrikční
B lymfocyty bíle krvinky-lymfocyty skupiny B
BMI Body Mass Index
BT bronchiální termoplastika
BTS British Thoracic society (Britská hrudní společnost)
BUD budesonid
CD4 znak, marker na povrchu T lymfocytů
CIC ciclesonid
CRP C-reaktivní protein
CT computed tomografy (počítačová tomografie)
CTAG – computed tomografy angiografie
CRS chronic rhinosinusitis, chronická rinosinitida
CRSwNP chronická rinosinitida s nosními polypy
DNA deoxyribonukleová kyselina
DC dýchací cesty
DPP-4 dipeptidylpeptidáza -4
ECM extracelulární matrix
EELV – objem plic na konci výdechu při spirometrii
EGF Epitelial-Cell Growth-Factor (epidermální růstový faktor)
EMA European Medicines Agency Evropská léková agentura
EOS eozinofily
ERV objem vzduchu, který lze ještě vydechnout na konci klidného výdechu
FDA Food and Drug Administration (Federalní agentura USA pro potraviny a léky)
FENO Fractional Exhaled Nitroc Oxide (frakcionovaný vydechovaný oxid dusnatý)
FEF 25-75 střední výdechová rychlost 25-75, forced expiratory flow
FEV1 usilovně vydechnutý objem za první sekundu

FEV1/VC max poměr usilovně vydechnutého objemu za 1 vteřinu a usilovné vitální kapacity
FEV1/SVC max poměr usilovně vydechnutého objemu za 1 vteřinu a klidové vitální kapacity
FOSCA Four seasons of Czech asthma – studie
FF flutikason furoát
FP flutikason propionát
FR fyziologický roztok
FVC Forced Vital Capacity (usilovná vitální kapacita)
GINA Globální iniciativa pro astma
GM-CSF faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofagů
CHOPN chronická obstrukční plicní nemoc
i-EOS inflamatorní eozinofily
IgE Imunoglobulin E
IL1 β interleukin 1beta
IL-4, 5, 13, 9,17, 25, 33 interleukiny č....
IL-4Ra/IL13Ra1 receptor pro interleukin 4 a 13
ILC innate lymphoid cells (přirozené lymfoidní buňky)
IKS inhalační kortikosteroidy
IRV objem vzduchu který lze nadechnout na konci klidného nádechu
IU/l International unit (mezinárodní jednotky měřené na litr)
KO krevní obraz
LABA Long-Acting Beta Agonists (inhalační beta-agonisté s dlouhodobým účinkem)
U-LABA UltraLong-Acting Beta Agonists) inhalační beta-agonisté s ultra dlouhodobým účinkem
LAMA inhalační anticholinergika s dlouhodobým účinkem
U-LAMA inhalační anticholinergika s ultra dlouhodobým účinkem
LT leukotrieny (C4, D4, E4)
LTRA cysteinilové leukotrieny
MF mometason furoát
NCTA Národní centrum pro těžké astma
NHLBI National Heart, Lung, and Blood Institute (národní institut pro léčbu srdce, plic, krevních chorob)
NOS syntáza oxidu dusnatého
NO oxid dusnatý
eNOS epiteliální syntetáza oxidu dusnatého
NSAID (Non Steroid Antiinflammatory Drugs) nesteroidní protizánětlivé léky
NÚ nežádoucí účinky
OLA obtížně léčitelné astma
OMA omalizumab
ORL otorhinolaryngologie
PDE4 fosfodiesteráza 4
ppb parts per billion
POSTN gen kódující periostin
RAST Radio-Allergo Sorbent testu
RIA radio-imunoanalýza
RV reziduální objem
RV/TLC poměr reziduálního objemu k totální plicní kapacitě
SABA Short-Acting Beta Agonists (inhalační beta agonisté s rychlým krátkodobým účinkem)

SAFS severe asthma with fungal sensitisation (těžké astma s přecitlivělostí na plísně)
SAMA Short-Acting Muscarin Agonists (inhalační anticholinergika s rychlým krátkodobým účinkem)
SARP severe asthma research program (výzkumný program pro těžké astma)
SKS systémové kortikosteroidy
SMART single inhaler maintenance and reliever therapy – dávkovací režim inhalačních léků
SÚKL státní ústav pro kontrolu léčiv
SVC klidová vitální kapacita
Th lymfocyty bílé krvinky, lymfocyty skupiny T
Th pomocný lymfocyt (podtypy Th1 a Th2)
Tc cytotoxický lymfocyt
TGFβ transformující růstový faktor beta
TLC – celková plicní kapacita
TLCO transferfaktor
TNFα tumor nekrotizující faktor alfa
TRA na terapii rezistentní astma
TSLP tymický stromální lymfopoetin
Type -2 -low fenotyp astmatu s nízkým zastoupením eozinofilů
Type -2 -high fenotyp astmatu s vysokým zastoupením eozinofilů
U-BIOPRED Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Diseases Outcomes
-mezinárodní výzkumné konsorcium
VEGF vascular endothelial growth factor (vaskulární endoteliální růstový faktor)

1.Úvod:

Stejně jako v jiných oborech medicíny, dochází i v pneumologii v posledních letech k prudkému rozvoji poznatků o jednotlivých nemocech, zejména na molekulárně-buněčné úrovni. Jsou hledány a nalézány nové účinné léky, vyráběné biotechnologickými postupy, zejména pro těžké formy jednotlivých onemocnění. Nejvíce těchto tak zvaných biologických léků se v pneumologii uplatňuje v léčbě bronchogenního karcinomu a u těžkých forem astmatu. Biologické léky cílí na jednotlivé dílčí terče patogenetických mechanismů a díky tomu bývají účinné jen u části pacientů se stejnou základní diagnózou. Imunitně-zánětlivé etiopatogenetické mechanismy (nověji zvané endotypy) bývají v rámci jedné diagnózy odlišné. V praxi se proto snažíme jednak stanovit správně zastřešující základní diagnózu a poté co nejpřesněji i jednotlivé fenotypy pomocí biomarkerů. Tyto fenotypy, pokud odrážejí konkrétní endotypy, pak umožňují racionálně indikovat cílenou biologickou léčbu.

Biomarkerů existuje celá řada, v klinické praxi však bývá jejich využitelnost limitovaná. Proto jsme se v naší práci zaměřili na biomarkery dobře využitelné v klinické praxi. V případech těžkého astmatu jsme se konkrétně zaměřili na alergologický profil, který byl dosud překvapivě zcela opomíjený. Jako druhý biomarker jsme zvolili periostin, protože to je relativně dobře měřitelný laboratorní parametr.

Nutným předpokladem naší práce pak byla existence sítě center pro léčbu těžkého astmatu v ČR, tzv. Národní centrum pro léčbu těžkého astmatu (NCTA). Díky dobré spolupráci s kolegy z těchto center bylo možné získat podrobná data a následně provést jejich analýzu a korelaci výsledků léčby pacientů s těžkým alergickým astmatem vzhledem k alergologickému profilu jednotlivých pacientů.

2. Cíl práce:

Práce je zaměřena na nové léčebné modalitty těžkých forem astmatu, biologickou (resp. cílenou) léčbu. S nástupem nového tisíciletí je k dispozici prvé biologikum zaměřené na IgE mediované astma, v dalším desetiletí pak další řada léků cílených na patogenezi eozinofilie, nejnovější zkoušená biologika jsou schopná ovlivnit oba cíle. Protože je tato léčba nákladná, v praxi jsou hledány biomarkery, které by predikovaly úspěšnost léčby jednotlivých biologik.

Biomarkery lze dělit z různých hledisek: Diagnostické, prognostické, prediktivní (predikují odpověď na léčbu), monitorující efekt terapie. Dále je můžeme dělit na laboratorní, klinické (např. nosní polypóza, funkční (např. reverzibilita bronchiální obstrukce), anamnestické (např. dědičná zátěž, profese atd.) Dosud nejvíce užívané v praxi jsou laboratorní biomarkery a to především celkové a specifické IgE protilátky, eozinofilie v periferní krvi a oxid dusnatý ve vydechovaném vzduchu (FENO). Využitelnost ostatních biomarkerů je vesměs limitovaná, Jde především o eozinofilní kationický protein (ECP) a cytologii sputa. Stran sérového periostinu je zatím k dispozici málo dat.

Nejvíce zkušeností je celosvětově s léčbou anti IgE, kupodivu dosud neexistují práce zabývající se možností využít jako biomarker senzibilizační profil pacientů k indikaci a predikci účinnosti léčebné odpovědi anti IgE léčby.

Práce podává přehled diagnostiky a léčby astmatu ve světě a České Republice se zvláštním zaměřením na sledování efektu cílené terapie vybrané na podkladě fenotypizace pomocí imunologických biomarkerů.

Vlastní práce je pak zaměřena na podrobnou analýzu výsledků léčby anti IgE v České Republice a zkoumání přínosu dalších možných biomarkerů u těžkého astmatu, jednak analýzu možného vztahu konkrétního alergologického profilu u jednotlivých pacientů k výsledkům léčby omalizumabem a také význam biomarkeru periostinu a zhodnocení klinicky významných parametrů ovlivňujících jeho hladinu.

3. Přehled problematiky

Astma je onemocnění charakterizované remodelací průdušek při chronickém zánětu, klinicky pak jejich hyperreaktivitou a reverzibilní variabilní bronchiální obstrukcí, subjektivně trpí pacienti záchvatovitou dušností, pískoty, svíráním na hrudi a kašlem [1,2].

Rozličné imunopatologické nebo etiopatogenetické mechanismy vedou k rozvoji zánětu, který způsobí remodelaci a destrukci stěny průdušek, což vede k obstrukci bronchů a bronchiální hyperreaktivitě. Bronchiální obstrukce má složku zánětlivou, remodelační a konstriční. Zánětlivá složka reaguje na protizánětlivou léčbu, remodelační složka nelze dostupnou medikací zásadně ovlivnit, kdežto konstriční složka reaguje dobře na bronchodilatační terapii. U těžkých forem astmatu převažuje remodelační a zánětlivá složka, což se odráží v symptomech a také léčbě onemocnění [1].

EPIDEMIOLOGIE:

Stále neznáme přesná čísla o epidemiologii [3], ale počty onemocnění trvale narůstají. Astmatem trpí zejména pacienti ve vyspělých zemích, jde přibližně cca o 300 miliónů lidí na celém světě. Prevalence v České Republice (ČR) je odhadována některými experty na 7-8%, t.j. 700-800 tisíc pacientů. Na astma zemře celosvětově odhadem kolem 250 000 pacientů ročně, roli zde hraje především nedostatečná protizánětlivá léčba, v ČR je mortalita nízká, v posledních letech umírá u nás na astma jen kolem 100 pacientů ročně [2,4].

ETIOLOGIE A PATOGENEZE:

Kombinace dědičných faktorů a vlivů zevního prostředí vede ke vzniku astmatu. Existuje řada genů exprimovaných u astmatiků v bronchiálním epitelu (např. POSTN) [5], dále také geny, které kontrolují imunitní reakci (např. ADAM 33) [6].

Základem úspěchu při identifikaci genotypu je detailní roztrídění všech aspektů nemoci do jednotlivých předem definovaných fenotypů. Příkladem jednoho z nejznámějších genetických predisponujících faktorů je atopie, tj. tvorba abnormálně velkého množství IgE protilátek proti různým alergenům vnějšího prostředí [7]. Atopie je poměrně častá, udává se, že je přítomna u více než poloviny astmatiků.

Podstatou nemoci je chronický zánět průdušek, určuje klinické projevy astmatu i tíži onemocnění [4]. Na bronchiální obstrukci se podílí nadměrná produkce hlenu, edém stěny průdušek a jejich následná remodelace a rovněž spasmus hladké svaloviny. Zánět spouští různé mechanismy, mohou být alergické i nealergické povahy. Při vzniku zánětu hraje roli množství buněk a jejich působků. Zásadní úlohu mají buňky epitelové a dendritické, dále také Th2 lymfocyty, eozinofily a žírné buňky.

U těžkých forem astmatu hrají důležitou roli myofibroblasty a neutrofilny, bývá zde častěji fixovaná obstrukce, [1,2].

K zánětu vedou z imunologického hlediska dvě cesty, jejichž výsledkem jsou nakonec 3 fenotypy, které jsou ve shodě s národní fenotypickou klasifikací (viz obr. 1).

Type 2 - low fenotyp je charakterizován menším zastoupením eozinofilů, bývají zde více zastoupeny neutrofilny nebo je chudě buněčný (paucigranulocytární) a je méně častý. Tento fenotyp má méně známou etiopatogenezi, někteří experti soudí, že jde původně o eozinofilní fenotyp, který se mohl změnit vlivem např. přidružených onemocnění nebo léčby kortikosteroidy v průběhu času.

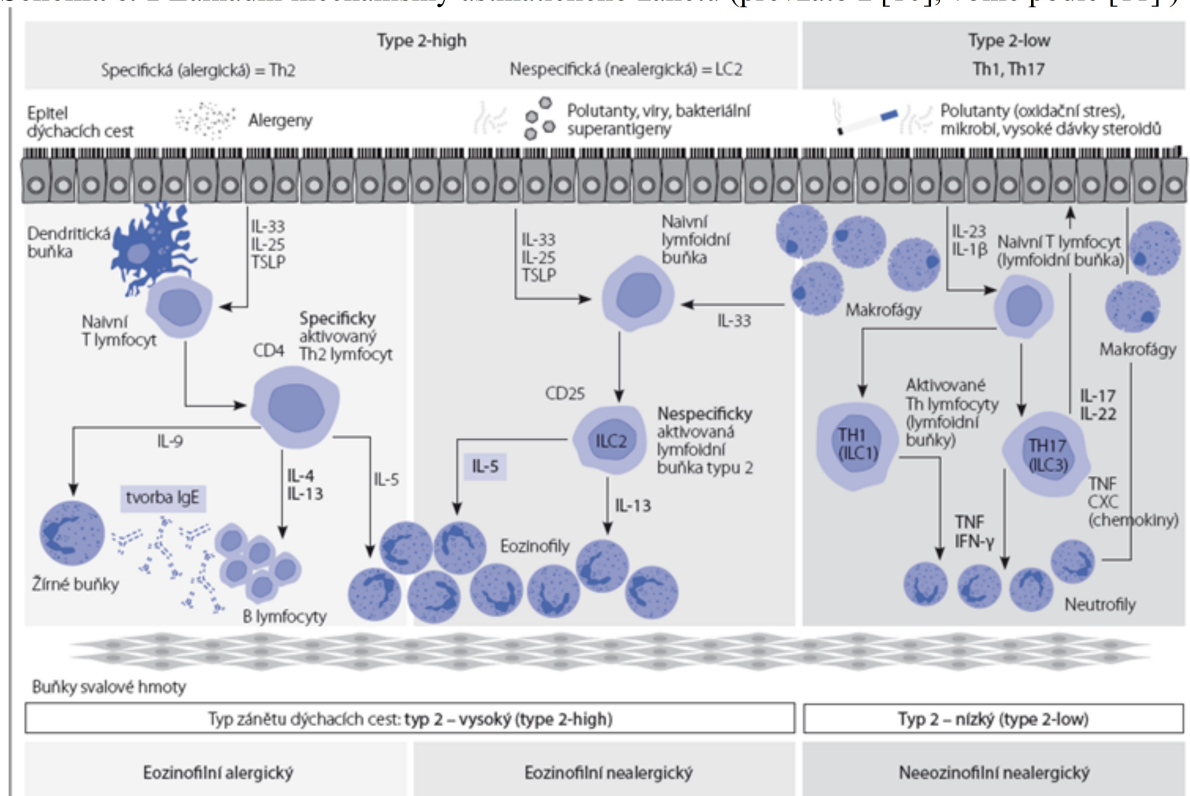
Type 2-high fenotyp je charakterizován vysokou přítomností eozinofilů a vedou k němu 2 cesty - nealergická a alergická.

V heterogenní skupině eosinofilního astmatu (type- 2 high typ zánětu) z hlediska patogeneze odlišujeme vývoj na podkladě získané, specifické imunity cestou alergické senzibilizace (zánět Th2-high u alergického astmatu), hlavní roli z hlediska možností cílené biologické léčby zde hrají interleukin (IL) 4 a imunoglobulin E (IgE), dále IL-5 a IL-13.

A dále vývoj na podkladě vrozené nespecifické imunity, zde mají zásadní vliv tzv. přirozené lymfoidní buňky („ILC2 – high“). Buňky ILC2 jsou morfologicky shodné s T lymfocyty, nicméně nemají antigenně specifický T-cell receptor (TcR) [8]. K jejich aktivaci není nutný alergenní podnět na rozdíl od Th2 lymfocytů, na jejich aktivaci se podílí především epiteliální cytokiny IL-25, IL-33 a thymický stromální lymfopoetin (TSLP). Jejich působením převažuje tvorba IL-5 (zásadní interleukin vedoucí k eozinofilii), dále tvorba IL-13, v menší míře i IL-4, který vede k produkci IgE, tyto cytokiny lokálně významně modifikují charakteristiky zánětu a mohou mj. i indukovat lokální eozinofiloepézu [9].

Obě tyto cesty (Th2-high a ILC2-high), které se vzájemně prolínají, vedou ke zvýšení počtu a aktivaci eozinofilů v dýchacích cestách. Ve skutečnosti jsou tyto cesty rozdílné u jednotlivých pacientů, mění se v průběhu času i vlivem prostředí, a jsou mnohem komplexnější než toto umělé rozdělení na alergickou a nealergickou cestu. S velkou pravděpodobností je konečný zánět výsledkem obou cest, které se podílejí v různém poměru u jednotlivých pacientů, ale většinou jedna z nich převažuje.

Schéma č. 1 Základní mechanismy astmatického zánětu (převzato z [10], volně podle [11])



HLAVNÍ BUŇKY PATOFYZIOLOGIE ASTMATU:

Eozinofily:

Eozinofily patří ke granulocytům a jsou součástí vrozeného imunitního systému. Objeveny byly Paulem Ehrlichem v r. 1879 [12].

Eozinofily za normálních podmínek záhy přestupují z krevního oběhu do různých tkání a orgánů, mimo jiné do plic a mají řadu biologických funkcí [13].

Jejich regulaci řídí především IL-5. Přežití eozinofilů v tkáních je dále prodlužováno prostřednictvím GM-CSF a IL-3. Eozinofily tvoří cytokiny (IL-4, IL-5 a IL-13), které mohou coby antigen prezentující buňky modifikovat aktivaci pomocných T-lymfocytů směrem k Th2 subsetu [14], iniciovat proces alternativní aktivace makrofágů, dále obsahují celou řadu látek a působků - specifické granulační proteiny, ale také lipidové mediátory, řadu zánětlivých cytokinů a kyslíkové radikály. Aktivace dalších buněk a působků pak vede k poškození tkání [4].

Eozinofily byly dlouhodobě spojovány s obranou proti parazitárním infekcím, ale také se zánětlivými nemocemi souvisejícími s alergií jako je astma. V poslední době byla poznána nová homeostatická funkce eozinofilů [15], díky poměrně rozsáhlému spektru produkovaných biologicky aktivních mediátorů (např. protizánětlivých cytokinů – např. IL-10 a transformující růstový faktor β - TGF β či růstových faktorů, např. epidermální růstový faktor - EGF nebo vaskulární a endoteliální růstový faktor - VEGF) přispívá k remodelaci, regeneraci, a udržení tkáňové homeostázy [16].

Řada proteinů produkovaných eozinofily má však také vlastnosti, které se dají využít při obraně proti bakteriálním, mykotickým i virovým infekcím [17], jsou schopny intracelulárního zabíjení a fagocytózy a působí toxicky na intracelulární parazity včetně virů [18].

V souhrnu může mít tkáňová imunopatologická zánětlivá aktivita eozinofilů řadu klinicky rizikových projevů. Jednak jde o alergickou reaktivitu (spouštěna IL-4, IL-5, IL-13 a zejména kationickými proteiny), dále je to fibrotizace (stimulovaná působením hlavního bazického proteinu, transformujícím růstovým faktorem beta /TGF β / a také vlivem eozinofilního kationického proteinu) a konečně může dojít ke vzniku trombózy (uvolněním eozinofilní peroxidázy, hlavního bazického proteinu a tkáňového faktoru) [19]. Pokud vezmeme v úvahu všechny aktivity eozinofilů v prostředí dýchacích cest a plic, je velmi pravděpodobné, že mohou hrát zásadní úlohu v procesech remodelace [20].

Již před 100 lety byla v řadě studií zaměřených na histologickou analýzu dýchacích cest pacientů zemřelých na exacerbaci astmatu zaznamenána zvýšená přítomnost eozinofilů ve sliznici dýchacích cest. Byla tak potvrzena do té doby spíše hypotetická asociace mezi touto buněčnou populací a astmatem [21]. Poté však následovalo dlouhé období zkoumání vztahu mezi astmatem a potenciálně poškozujícím zánětem, ale již v té době bylo zřejmé, že astma nebude jen jednou chorobou, ale spíše syndromem, který integruje více odlišných patologických procesů.

Vlastní role eozinofilů v patofyziologii astmatu se postupně zjišťuje. V minulosti bylo prokázáno, že pacienti se subepiteliální fibrózou se současným výrazným eozinofilním zánětem, nevykazovali žádné známky bronchiální hyperreakivity, což je jeden ze základních znaků astmatu, navíc ani studie analyzující efekt anti IL-5 terapie nepotvrdily předpoklad, že eozinofily by mohly způsobovat hyperreaktivitu dýchacích cest [22].

V současné době víme, že existují minimálně dvě různé populace eozinofilů, jedna se označuje i-eos (zánětlivá neboli inflamatorní) a druhá r-eos (rezidentní neboli homeostatická) [23,24]. Přítomnost eozinofilů je také vcelku spolehlivým markerem dobré reakce na léčbu steroidy [25].

Bazofily (bazofilní granulocyty)

O těchto buňkách a jejich aktivitě při vzniku astmatu není příliš známo, Bazofily mají vliv na některé funkce eozinofilů, jejich vlastnosti jsou podobné s vlastnostmi mastocytů.

Mastocyty (žírné buňky)

Mastocyty jsou buňky lokalizované při sliznice dýchacích cest. Hrají velmi důležitou úlohu při rozvoji astmatického zánětu, protože uvolňují řadu působků a látek, které dokáží navodit bronchokonstrikci (histamin), ale i zánětlivé změny průdušek a variabilní obstrukci (leukotrieny C4, D4, E4 a prostaglandin D2). Navíc jsou zodpovědné i za projevy bronchiální hyperreaktivitu [25] a podílí se na vzniku alergického zánětu.

Antigen prezentující buňky:

Do této skupiny patří epitelové buňky dýchacích cest (DC) a zejména dendritické buňky. Buňky epitelu DC v rámci nespecifické imunity a dendritické buňky v rámci specifické imunity. Dendritické buňky předkládají části alergenů Th2 lymfocytům a tímto spojují expozici alergenům se vznikem alergického zánětu. Thymický stromální lymfopoetin (TSLP) hraje zřejmě zásadní roli při přitahování Th2 buněk do dýchacích cest [25].

Imunoglobulin E:

Koncem 60. let minulého století byla objevena a popsána pátá třída imunoglobulinů – imunoglobulin E (IgE) [26], mající velký význam v patogenezi a léčbě astmatu [27] a také u anafylaktických reakcí [28]. Měření jejich mimořádně nízkých sérových hladin (které způsobovaly iniciální potíže s jejich průkazem) umožnilo až technické zdokonalení serologických postupů radio-imunoanalýzy (RIA) a zavedení mimořádně citlivé a specifické metody Radio-Allergo Sorbent testu (RAST). IgE je měřeno v mezinárodních jednotkách IU, 1µg IgE představuje cca 400 IU, IgE protilátky tedy představují jen asi 0.002% ze všech imunoglobulinů a jejich biologický poločas je asi 2 dny. Překvapivě dodnes (podobně jako je tomu u eozinofilů) nemáme jasnou představu, jaký je jejich základní biologický význam, nicméně velmi pravděpodobně se bude do značné míry shodovat s významem mastocytů a basofilů, s jejichž aktivitou principiálně souvisí [29]. Funkčně je jejich aktivita závislá na interakci zejména s jejich vysokoafinním receptorem FcεRI na povrchu mastocytů a basofilů, prostřednictvím kterých je dokáží aktivovat [30].

Nejdůležitější cytokiny Th2 high fenotypu:

Cytokiny jsou produkovány různými typy imunitních buněk a působí prostřednictvím receptorů na další buňky imunitního systému i mimo něj. Jsou určitými prostředníky, signálními molekulami imunitního systému, mají různé názvy (chemokiny, interleukiny, interferony, transformující růstové faktory atp.).

Interleukin 5 (IL-5)

je rozhodujícím cytokinem, který řídí diferenciaci, zrání, migraci a aktivaci eozinofilů. Tento cytokin byl popsán v roce 1987[31]. Skládá se z podjednotky α (IL-5Rα) zodpovědné zejména za specifickou vazbu IL-5 a podjednotky β (vyskytuje se ve stejné podobě i jako součást receptoru pro IL-3 a GM-CSF přenášející dominantně signály do nitra buňky) [32].

Je produkován jak Th2 lymfocyty, tak naivními lymfocyty typu 2 (ILC2). Působí především na zánětlivé eozinofily (i-eos), oproti tomu systémové kortikosteroidy ovlivňují všechny subpopulace eozinofilů.

IL 4 a IL 13 jsou hlavními cytokiny zodpovědné za tvorbu imunoglobulinu E (IgE). Jejich receptory sdílejí společnou podjednotku α a tak se oba cytokiny v mnoha funkcích překrývají.

IL-4 - na jeho produkci se podílí hlavně Th2 lymfocyty, má celou řadu účinků, na některé cytokiny působí inhibičně (např. prozánětlivý cytokin TNF), naopak pro mastocyty je růstovým faktorem. IL-4 také napomáhá přesunu eozinofilů do míst zánětu přes endotel cév [10].

IL-13 je produkován oběma typy lymfocytů jak Th2 tak i ILC2, podáním kortikosteroidů se jeho produkce snižuje. IL-13 dokáže zvyšovat frakci oxidu dusnatého ve vydechaném vzduchu (FENO), díky aktivaci syntetázy oxidu dusnatého (NO). Navíc dokáže stimulovat epitelové buňky dýchacích cest k produkci periostinu, který ovlivňuje funkci fibroblastů i samotných epitelových buněk, což vede k přestavbě dýchacích cest [33].

KLASIFIKACE ASTMATU

Existuje mnoho důkazů, že astma bronchiale je značně heterogenní onemocnění [34]. V klinické praxi astma dělíme jednak podle tíže a úrovně jeho kontroly, společně se snahou o postižení základních fenotypů. Dle úrovně kontroly se dělí astma na nemoc pod plnou kontrolou, pod částečnou kontrolou a pod nedostatečnou kontrolou. Lékař by se měl zaměřit nejen na kontrolu aktuálních symptomů nemoci, ale i důsledné ovlivnění reziduálního zánětu a tím i remodelace stěny průdušek, spojené s rozvojem ireverzibilní obstrukce. Tíži onemocnění lze posoudit dle intenzity léčby, kterou potřebujeme k dosažení a udržení plné kontroly [1].

Fenotyp je soubor všech pozorovatelných vlastností a znaků živého organismu. Jak už bylo zmíněno dříve, astma je etiopatogeneticky výrazně heterogenní nemocí, neboť pacienti mohou mít různé patofyziologické mechanismy, klinické symptomy, a také různé morfologické nálezy dýchacích cest a tím i různou odpověď na léčbu. Fenotypizace a endotypizace astmatu je proto důležitou součástí diagnostiky, která napomáhá v optimalizaci léčby a dosáhne se tak často lepší léčebné odpovědi [35].

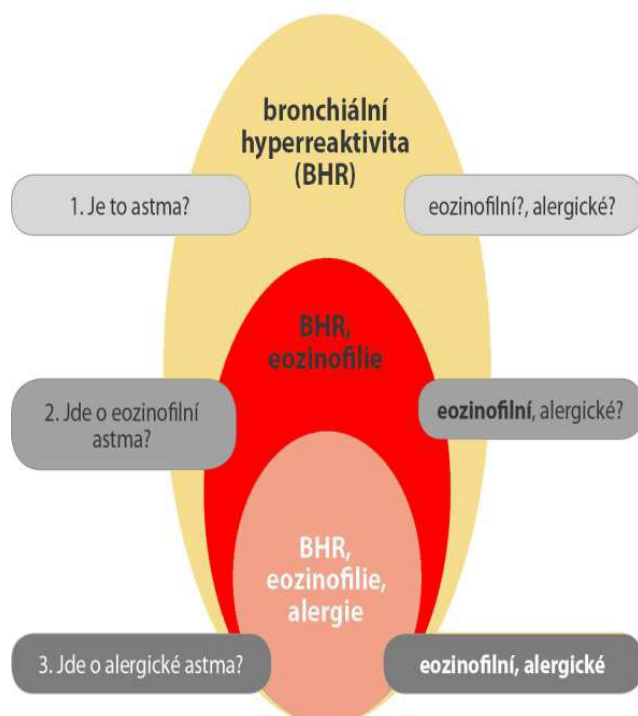
Mezi základní fenotypy patří astma alergické etiologie, kde dominuje přítomnost klinicky významné alergie, dále eozinofilní nealergické astma, kde je přítomna výrazná eozinofilie a neozinofilní astma, kde chybí jak eozinofilie, tak klinicky významná alergie [36] (viz dále).

DIAGNOSTIKA ASTMATU:

I přes všechny pokroky v léčbě i diagnostice stále bohužel platí, že postrádáme jednoduchou referenční metodu ("zlatý standard"), která by byla schopna s dostatečnou pozitivní a negativní prediktivní hodnotou odlišit astmatika od zbylé populace, což patrně vede ke značné naddiagnostikovanosti této choroby, současně je však v populaci značné množství pacientů, kteří nejsou diagnostikováni jednoduše proto, že jejich příznaky jsou minimální či mírné a nikdy nenavštíví lékaře. V jedné z prací bylo prokázáno, že až 34% nemocným je tato diagnóza přisouzena neoprávněně [37]. Dle další studie 90 pacientů z běžné populace kanadského Halifaxu (Nové Skotsko), u kterých byla stanovena diagnóza astmatu se dokonce až u 41% z nich nepodařilo prokázat variabilní obstrukci a až 62% z nich

pravděpodobně užívalo léčbu na bronchiální astma neindikovaně. Není bez zajímavosti, že v této celé skupině údajných astmatiků jich celých 52.2% nemělo nikdy provedeno spirometrické vyšetření [38]. Diagnostika nemoci v sobě zahrnuje 3 postupně navazující kroky, (viz schéma č. 2) [39].

Schéma č.2



Prvním krokem je potvrzení vlastní diagnózy, což zahrnuje průkaz reverzibilní a variabilní bronchiální obstrukce, tedy bronchiální hyperreaktivitu, kroky 2 a 3 představují určení přítomnosti klinicky významné eozinofilie a alergie.

POTVRZENÍ DIAGNÓZY ASTMATU + VYŠETŘENÍ KOMORBIDIT ČI NEMOCÍ IMITUJÍCÍCH ASTMA:

ANAMNÉZA A FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ

Anamnéza a fyzikální vyšetření mají stále v diagnostice astmatu nezastupitelnou úlohu. Podrobná anamnéza nám nejen pomůže potvrdit samotnou diagnózu (krok 1), ale i určí fenotyp (krok 2 a 3). Fyzikální vyšetření je nápomocné v době exacerbací, kdy můžeme zaznamenat typické bronchitické fenomény. Neměli bychom zapomínat na auskultaci pacienta při usilovném výdechu, někdy mohou být přítomné jen známky hyperinflace (oslabené dýchání atp.) [4].

FUNKČNÍ VYŠETŘENÍ PLIC

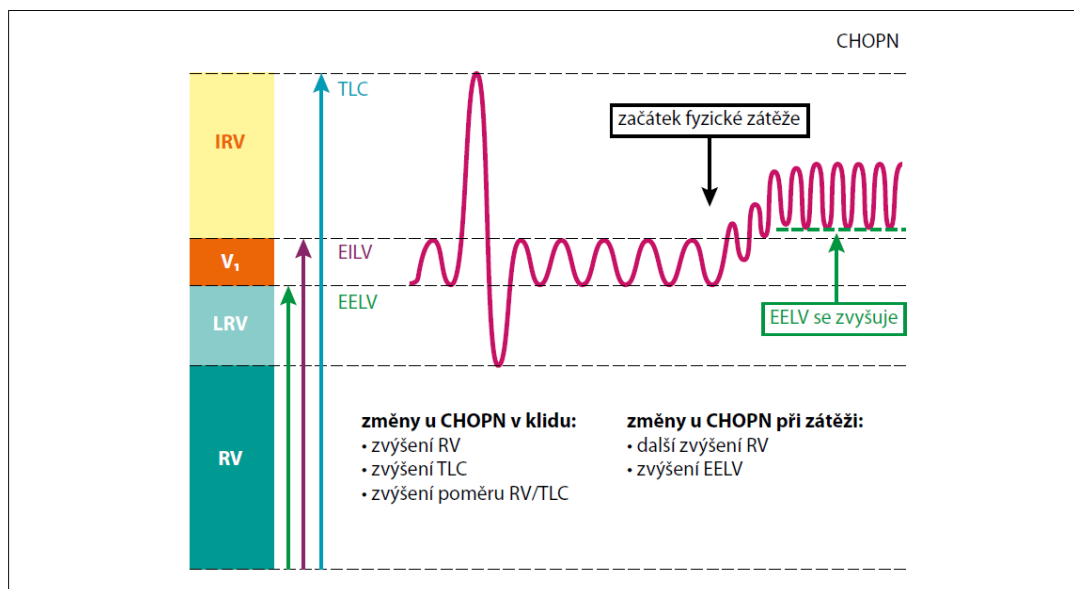
Při stanovení diagnózy astmatu hraje dále klíčovou roli průkaz přítomnosti obstrukční ventilační poruchy, její tíže, reverzibility a variability, což se zjišťuje prováděním bronchomotorických testů, ať už bronchokonstrikčních (BK) nebo bronchodilatačních (BD). Funkční vyšetření plic včetně bodypletysmografie patří mezi základní a nejdůležitější vyšetření v pneumologii [4], to platí i u diagnózy astma bronchiale. (viz tabulka č. 1).

Tab. č. 1: Funkční vyšetření plic ve vztahu k diagnóze astma bronchiale

diagnostika astmatu	diferenciální diagnóza	léčba a monitorace
-křivka průtok/objem (F/V) a bodypletysmografie: k průkazu bronchiální obstrukce -bronchodilatační (BD) a bronchokonstrikční (BK) test: Posouzení přítomnosti a míry variability bronchiální obstrukce, průkaz bronchiální hyperreaktivity	-křivka průtok/objem (F/V) a bodypletysmografie: restriktivní ventilační porucha, vyloučení postižení malých dýchacích cest -bronchodilatační (BD) test: posouzení reverzibility bronchiální obstrukce k vyloučení CHOPN -transferfaktor: suspekce na intersticiální plicní proces, plicní emfyzém, kardiální městnání, sukcesivní plicní embolizaci	- měření vrcholové výdechové rychlosti (PEF)

Bronchiální obstrukce může být přítomna, ikdyž při prvním vyšetření není dle základního vztahu parametru FEV1 k VC (FVC) prokázána. Pneumolog dokáže již dle tvaru křivky a dále pak pomocí různých metod (bodypletysmografie, oscilometrie) posoudit i možné postižení malých dýchacích cest. Při zátěži může docházet k jejich uzavěru v každém výdechu, proto se postupně hromadí vzduch v plicích při dechovém cyklu („air trapping“), a tím se snižuje vitální kapacita plic a tolerance zátěže. Tento jev se nazývá dynamická plicní hyperinflace (obr. č. 1). Pacient má obvykle výrazné potíže při zátěži [40].

Obr.č.1 Změny plicních objemů u CHOPN v klidu a při fyzické zátěži (volně převzato [40])



Obr. 1: Změny plicních objemů u CHOPN v klidu a při fyzické zátěži – obrázek převzat z Doporučeného postupu ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN

(EELV – objem plic na konci výdechu, RV – reziduální objem – objem vzduchu, který zůstane v plicích po maximálním výdechu, TLC – celková plicní kapacita, V₁ – dechový objem, ERV – objem vzduchu, který lze ještě vydechnout na konci klidného výdechu, IRV – objem vzduchu který lze nadechnout na konci klidného nádechu).

U dobře trénovaných jedinců je vhodné provádět při podezření na astma bronchodilatační test i u normálních ventilačních hodnot, protože ventilační parametry těchto jedinců často vysoce překračují běžné tabulkové hodnoty. Pokud je negativní bronchodilatační test, a ani opakovaným měřením nebyla prokázána obstrukční porucha ventilace, je vhodné provést bronchokonstrikční test, při kterém můžeme prokázat nebo vyloučit bronchiální hyperreaktivitu (BHR). Při vyšetření se používá přímá stimulace – dnes většinou metacholin, pokud je tento test negativní, je diagnóza astmatu vysoce nepravděpodobná. Používá se i nepřímá stimulace (zátěž – většinou během), kdy se může prokázat ponámahová bronchokonstrikce. V případě průkazu bronchiální obstrukce je žádoucí vždy provést bronchodilatační test, kdy můžeme posoudit míru reverzibility obstrukce, a tím případně potvrdit nebo vyvrátit překryv (overlap) s diagnózou CHOPN (ACOS). V rámci tohoto syndromu jsou přítomny současně znaky jak astmatu tak CHOPN [41]. Negativní bronchodilatační test však nemusí nutně znamenat přítomnost ireverzibilní obstrukce, a tím jednoznačně diagnózu CHOPN. Zvláště pokud nejsou známky emfyzému na RTG nebo CT plic, není snižená difuzní plicní kapacita, a jde o astmatika nekuřáka, může jít o fixovanou bronchiální obstrukci u některých těžkých astmatiků, kde nebylo onemocnění delší dobu pod kontrolou. Obstrukce je zde způsobena více zánětem a remodelací průdušek než konstrikcí svaloviny. U těchto pacientů se doporučuje tzv. kortikoidní test, tzn. podat na 10–14 dní systémové steroidy v ekvivalentu 40 mg Prednisonu na den, nebo střední či vysoké dávky inhalačních steroidů. U části pacientů může dojít ke zlepšení plicních funkcí potlačením zánětu a obnovením citlivosti receptorů ve svalovině bronchů na beta mimetika. Pokud se v průběhu opakovaných vyšetření u nejtěžších astmatiků prokáže výrazná variabilita bronchiální obstrukce, lze uvažovat o indikaci k bronchiální termoplastice, tato metoda je u nás již vyzkoušena na menším počtu pacientů a výsledky jsou slibné. Při interpretaci výsledků bronchomotorických testů je však třeba brát v úvahu některé další okolnosti. Např. v jedné z prací bylo zjištěno, že vyšetření reverzibility obstrukce pomocí BD testu se salbutamolem měla v rámci diagnostického procesu nejnižší senzitivitu (jen 13%), oproti tomu BK test s metacholinem dosahoval senzitivity 69%. Hladiny specificity byly pro oba testy obrácené, pro BD test dosahovala 93%, zatímco pro BK test pouze 57%. Současně víme, že až 5% pacientů bez astmatu může mít pozitivní BD a/nebo BK test a proto by jakýkoli závěr měl být v korelaci se všemi dalšími výsledky i klinickými potížemi nemocného [42].

Vyšetřením transferfaktoru (TLCO) stanovíme difuzní kapacitu plic a při jejím snížení můžeme vyslovit podezření na další komorbidity v podobě intersticiálního plicního procesu nejrůznější etiologie, emfyzému plic, kardiálního městnání nebo sukcesivní plicní embolizace. Jedná se o různá onemocnění se stejným výsledkem – snížením difuzní plicní kapacity. U všech procesů dochází k redukci plochy, kde dochází k výměně krevních plynů. Při intersticiálních pocesech se zde z různých důvodů hromadí vazivo, při emfyzému dochází k destrukci plicní architektiky a redukci funkčního parenchymu, při kardiálním městnání se zde hromadí tekutina, u sukcesivní plicní embolizace jde o redukci plicní perfuze.

BRONCHOSKOPIE:

Bronchoskopie patří mezi základní pilíře pneumologie a indikací pro její užití je celá řada, i při diagnóze astma bronchiale (tab. č. 2).

Tab.č.2: Bronchoskopie u diagnózy astma bronchiale

stanovení diagnózy	diferenciální diagnóza a komorbidity
-bronchoalveolární laváž (BAL): průkaz eozinofilie z tekutiny (BALTe)	- flexibilní bronchoskopie: - vyloučení aspirace - obstrukce tumorem (maligní, benigní)
-endobronchiální (EBB) i transbronchiální (TBB) biopsie: průkaz remodelace stěny bronchů a eozinofilie	- vyloučení tracheobronchiální dyskinezy - bronchoalveolární laváž: průkaz antigenu Aspergilózy, etiologie infekce, vyloučení intersticiálního plicního procesu různé etiologie

Ještě v nedávné minulosti astma bronchiale nepatřilo mezi diagnózy, kde se o provádění bronchoskopie u nejtěžších forem onemocnění vůbec uvažovalo. Strategie se u nás výrazněji změnila v souvislosti s činností center pro léčbu těžkých forem astma bronchiale, tzv. NCTA – Národní centrum pro těžké astma bronchiale. V rámci jednotného vyšetřovacího protokolu byla mezi vyšetření zařazena i bronchoskopie. Důvodem je jednak vyloučení všech forem endobronchiální obstrukce, včetně tumorů benigních nebo maligních, aspirovaných cizích těles atp. Tumory (např. často karcinoid) i cizí tělesa ve velkých dýchacích cestách obturují průsvit průdušek, způsobují dušnost i pískoty při dýchání. Dále jde o vyloučení tracheobronchiální dyskineze. Jde o ztrátu elastického tonu stěny trachey a průdušek nejrůznější etiologie. Většina autorů uvádí jako diagnostické kritérium více jak 50% zúžení průsvitu dýchacích cest ve výdechu. Pokud nepoužijeme místní znecitlivění a postupujeme nosní dutinou, můžeme při křečovitém sevření hlasivek v nádechu vyslovit i podezření na dysfunkci hlasivkových vazů. Diagnózu si můžeme nechat potvrdit nebo vyloučit specializovanými lékaři ORL nebo foniatry [43].

Při bronchoskopii můžeme i objektivizovat diagnózu astmatu při biopsii bronchiální sliznice, při zastizení jasných známek remodelace a eozinofilní infiltrace sliznice. Při bronchoalveolární laváži můžeme z lavážní tekutiny (BALTe) také stanovit eozinofilii jako průkaz eozinofilního zánětu, ale dále je možno stanovit z BALTe antigen plísně *Aspergillus*, a tím přispět k diagnóze alergické bronchopulmonální aspergilózy.

Ve spolupráci s radiology hodnotí pneumologové RTG i CT snímky hrudníku k vyloučení některých komorbidit nebo komplikací, zejména emfyzému, bronchiektázií, intersticiálních plicních procesů různé etiologie. Důležité je myslet i na možnost sukcesivní plicní embolizace, kterou spolehlivě vyloučí nebo potvrdí CTAG vyšetření plic. Pro diagnostiku dalších komorbidit můžeme nasměrovat pacienty k cíleným vyšetřením v řadě jiných oborů [1] - jde o kardiology (městnavé srdeční selhání), endokrinology (tyreopatie, obezita), psychiatry (psychosociální problémy), gastroenterology (gastroezofageální reflux) a zejména lékaře ORL (chronická rhinitida, nosní polypóza, dysfunkce hlasivkových vazů). ORL vyšetření je důležitou součástí vyšetřovacího algoritmu, je prokázáno, že alergická rhinitida je jednou z nejčastějších komorbidit (až 85 % astmatiků), jež nepříznivě ovlivňuje průběh astmatu [44]. Udržení dobré nosní průchodnosti významně přispívá ke kontrole onemocnění.

MĚŘENÍ KONCENTRACE OXIDU DUSNATÉHO VE VYDECHOVANÉM VZDUCHU (FENO)

Je neinvazivní metoda, kdy měříme eosinofilní zánět průdušek. Udává se v jednotkách ppb (parts per billion). Vyšetření je vcelku snadno proveditelné a výsledek je k dispozici ihned [1]. FENO má zejména negativní prediktivní hodnotu a dobře predikuje odpověď na léčbu steroidy [45]. Diagnózu astmatu můžeme prakticky vyloučit pokud je normální hodnota FeNO a současně máme negativní výsledek bronchokonstrikčního testu.

U dospělých lidí jsou fyziologické hodnoty FENO 5-25 ppb, 25-50 ppb je tzv. šedá zóna, výsledek nad 50 ppb ukazuje na eozinofilní zánět bronchů. Výsledek FENO koreluje s eosinofilní aktivací, vliv zde mají IL-4 a IL-13. Epiteliální nitric oxid syntetázy (eNOS) je indukován IL-13, a tím je zvýšeně produkován NO [46]. Výsledek vyšetření může být zkrácen hlavně kouřením, ale i probíhajícím respiračním infektem [1].

FENOTYPIZACE ASTMATU:

Existuje velké množství historických i recentních klasifikací astmatu, které se snaží o postižení významných vnějších charakteristik nemoci užitečných pro klinickou praxi. Populární byla tzv. „clusterová analýza“ (hierarchické shlukování), která využívá principy korelační analýzy a hodnotí různá objektivní dobře měřitelná data (biomarkery). Cílem analýzy je vytváření tzv. clusterů, skupin pacientů s podobným profilem klinických i laboratorních nálezů a také s podobně klinicky se projevujícím onemocněním (tj. endotypů). Charakteristiky nemoci postupně vycházejí z nejrůznějších úhlů pohledu, od jednodušších klinických posouzení (extrinsic vs. intrinsic astma, premenstruální astma, fatální astma) až po detailní analýzy, které vyúsťují v kompozitní clusterové analýzy (non-eozinofilní astma obézních žen s pozdním nástupem atp.) [47]. Dobře známé byly některé skupiny pacientů s těžkým průběhem nemoci [48], např. kuřáci, obézní, pacienti s nízkou hladinou vitamínu D, pacienti s častými exacerbacemi, pacienti se silnou alergií.

Další výzkumný program (Severe Asthma Research Program - SARP) podpořený institutem NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) ve Spojených Státech se zaměřil na nejproblematictější skupinu nemocných, pacienty s těžkým astmatem. Jedna z analýz se zaměřila na charakteristiky těchto pacientů – zejména ty se sklonem k častým těžkým exacerbacím. Bylo prokázáno, že tento typ onemocnění je specifickou podskupinou astmat a onemocnění je často asociováno se zvýšeným počtem eozinofilů v periferní krvi, gastro-esofageálním refluxem, vyšším Body Mass Indexem (BMI), chronickou rhinosinuitidou a také významnou odpovědí na bronchodilatátory [49].

Clusterová analýza Britské hrudní společnosti (BTS) měla podobné výstupy, identifikovala pět clusterů: neatopické onemocnění s normálními plicními funkcemi a nečetnými exacerbacemi, pozdně vzniklé astma s eosinofilií v periferní krvi a sklonem k exacerbacím, onemocnění s nejnižšími plicními funkcemi, ale zároveň i s nejnižším sklonem k exacerbacím, atopické, časně vzniklé astma a také pozdně vzniklé astma u obézních pacientů [50]. Mezinárodní výzkumné konsorcium U-BIOPRED (Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Diseases Outcomes) diferencuje subtypy bronchiálního astmatu díky objektivně měřeným biomarkerům. Byly definovány čtyři stabilních clustery, z nichž první obsahoval pacienty s mírným středně těžkým až těžkým astmatem, ale pod dobrou kontrolou. Ve zbylých třech clusterech byli astmatici, jejichž onemocnění nebylo pod kontrolou, ale lišily se mezi sebou navzájem většinou charakteristik, kromě vyššího zastoupení eozinofilů v indukovaném sputu [51].

V dalších studiích v rámci programu U-BIOPRED bylo dokonce prokázáno, že jedna ze skupin těžkých astmatiků může mít setrvalé známky eosinofilního zánětu dýchacích cest i přes intenzivní protizánětlivou léčbu [52] a naopak překvapivě část z těchto pacientů zůstává symptomatická i když došlo k vymizení známek aktivity onemocnění v dýchacích cestách [53]. Česká republika se stala první zemí, kde vzniklo v roce 2015 národní doporučení fenotypizující astma na základě bližších charakteristik zánětu – konkrétně přítomnosti eozinofilie a alergie, vyúsťující ve tři základní fenotypy (schéma 1 a tab. č. 3) [1,39].

-eozinofilní alergické astma

-eozinofilní nealergické astma

-non-eozinofilní nealergické astma.

Tab.č.3 Multifunkční kombinovaná fenotypická klasifikace astmatu (převzato z [10])



Čas ukázal, že uvedený fenotypický koncept je nejen pragmatický, ale zároveň koresponduje s novým imunologickým pohledem na detailní buněčně-molekulární úrovni [11]. Z tohoto pohledu je astma nově dělené na tzv. type 2-low (non-eozinofilní) a type 2-high (eozinofilní) fenotypy, přičemž druhý se dále větví na alergický a nealergický. V populaci těžkých astmatiků má pravděpodobně více než 80% eozinofilní astma, a více než polovina z nich pak eozinofilní alergické astma bronchiale [39].

Eozinofilní alergické astma

Z klinického hlediska se jedná o nejčastější a zároveň většinou nejlépe léčitelný fenotyp astmatu. Každé alergické astma je současně eozinofilní a v některých případech je eozinofilie výrazná. Senzibilizace na plísně bývá spojována s nejtěžšími formami, eozinofilie je zde významná v periferní krvi i průduškách a současně zde bývají i vysoké hodnoty celkového i specifických IgE. Nicméně i tato astmata, kde je výrazná eozinofilie, pokud jsou z hlediska hladiny celkového IgE léčitelná anti-IgE léčbou, měla by tato zřejmě mít přednost - v daných případech je to totiž kauzálnější léčba než léčba zaměřená na IL-4 a IL-13. K dispozici jsou jen omezená data o zastoupení jednotlivých fenotypů astmatu v populaci - situaci v ČR zmapovala nedávno provedená epidemiologická studie FOSCA (Four seasons of Czech asthma study) [54]. Jednotlivé fenotypy se u jednoho nemocného mohou vzájemně do určité míry překrývat respektive do sebe navzájem vlivem nejrůznějších okolností přecházet. S narůstající tíží onemocnění se snižuje zastoupení pacientů s eozinofilním alergickým astmatem a zvětšuje se počet pacientů s nealergickým astmatem [11].

Eozinofilní nealergické astma

Nealergický eozinofilní fenotyp je výsledkem vrozené nespecifické imunity a je imunologicky označován jako typ 2 přirozené lymfoidní buňky (ILC) zprostředkovaná nemoc. Většinou se tento fenotyp manifestuje až ve středním věku, patří sem i astmatici s tzv. Samterovou trias (viz tab. č. 3), kdy je současně přítomna intolerance nesteroidních antirevmatik a také nosí polypóza. Z pohledu možností biologické léčby zde hrají hlavní roli IL-5 a IL-13.

Non-eozinofilní astma

V relativně nedávné minulosti (2005) byl objeven jeden z řady dalších Th lymfocytů - Th17 [55], jehož aktivita je v současné době spojována mj. i s noneozinofilním („Th2-low“) zánětlivým fenotypem astmatu [56]. Není zde přítomná systémová ani průdušková eozinofilie. Do této skupiny patří starší ženy, obézní nemocní, pacienti s chronickou infekcí průdušek [57], pacienti s překryvem CHOPN/astma [39], dále také pacienti s četnějšími komorbiditami. Terčem biologické léčby by mohly být cytokiny regulující makrofágy či neutrofilii: IL-23, tumor nekrotizující faktor (TNF), aj. [58].

Průkaz eozinofilie:

Zjištění a potvrzení eozinofilního zánětu průdušek má význam nejen při samotném stanovení diagnózy astmatu, ale také při vyšetřování vlastního fenotypu. Ke zjištění eozinofilie lze užít různé vzorky (sérum, indukované sputum, vydechovaný vzduch, bronchoalveolární tekutina, bioptické vzorky z plic i nosu).

Nejrozšířenější v klinické praxi je vyšetření eozinofilů v diferenciatálním rozpočtu krevního obrazu (pozitivní hodnota je $\geq 4\%$ (400 bb./mm³), pozitivní hodnoty mohou být ale způsobeny např. parazity nebo atopickým ekzémem [59]. Všechny metody kromě vyšetření séra jsou v praxi užívané velmi málo. Při lehčích formách zánětu eozinofilie nemusí být přítomna. Při jejím průkazu můžeme očekávat příznivý efekt léčby kortikosteroidy.

Dalším dobře dostupným vyšetřením je v praxi stanovení koncentrace oxidu dusnateho ve vydechovaném vzduchu – FENO. Vyšetření je vcelku jednoduché a další výhodou je, že výsledek je ihned k dispozici. Jak už bylo zmíněno dříve, výsledky mohou být zkresleny (sníženy) hlavně u kuřáků nebo u respiračních infekcí, současně však existují i situace, kdy výsledek může být pozitivní, ačkoli pacient nemá astma (alergická rýma, eozinofilní bronchitida). Vyšetření FENO při vyšších výdechových rychlostech slouží k potvrzení přítomnosti eozinofilního zánětu v periférii dýchacích cest [60,61].

Jiným markerem eozinofilního zánětu je bílkovina zvaná eozinofilní kationický protein (ECP) [36], v praxi se vyšetřuje spíše výjimečně.

Vyšetření indukovaného sputa je náročné co do proveditelnosti i časově. Bronchoskopické vyšetření může napomoci k určení eozinofilie při bronchoalveolární laváži (BAL) nebo při klíčkové biopsii z průdušek. V reálné praxi však toto vyšetření využíváme jen u těžkých astmatiků spíše k vyloučení onemocnění imitujících astma nebo zhoršujících průběh nemoci, protože jde samo o sobě o poměrně dost velkou zátěž pro pacienty. Experimentální metodou je pak vyšetření kondenzátu vydechovaného vzduchu.

Průkaz alergie:

Alergologické vyšetření je indikováno vždy při prvním stanovení diagnózy astmatu a také v případech zhoršení kontroly nad onemocněním. V našem národním doporučení diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu je kladem důraz i na zhodnocení klinické významnosti alergie [1].

Klinicky významná alergie může být přítomna i když je hladina celkového IgE nízká (norma do 100 IU/l) a naopak alergie vůbec nemusí být přítomna, ačkoli hodnoty celkového IgE jsou výrazně zvýšené. Kožními testy nebo vyšetřením specifických protilátek můžeme potvrdit přítomnost specifických alergenů. Prokázání alergie na plísně znamená riziko rozvoje těžké formy nemoci (SAFS nebo ABPA - alergická bronchopulmonální aspergilóza) [36,39,44].

LÉČBA ASTMATU:

Astma je dnes díky pokrokům v léčbě povětšinou dobře léčitelné onemocnění. Jen malá část astmatiků nereaguje dobře na terapii, jde o tzv. problematické těžké astma. Cílem léčby je odstranit symptomy, minimalizovat zánět průdušek, redukovat množství exacerbací, zabránit ireverzibilním změnám [2].

Antiastmatica jsou rozdělena na kontrolující a úlevová, zvláštní postavení má biologická léčba.

Úlevová antiastmatika

Jejich častá potřeba (> 2× týdně) signalizuje nedostatečnou kontrolu nad astmatem a vyžaduje revizi léčby. Úlevovým antiastmatikem by měl být vybaven každý pacient s astmatem a současně by měl být upozorněn, že se nejedná o protizánětlivý lék.

Do této skupiny patří inhalační β 2-agonisté (β 2-mimetika) (SABA), dále inhalační anticholinergika (SAMA) a jejich kombinace, můžeme sem do určité míry řadit i teofyliny s krátkodobým účinkem a systémové kortikosteroidy (při exacerbacích).

Pro většinu klinických situací doporučujeme inhalační SABA nebo kombinace SABA/SAMA, v případě starších nemocných a pacientů s některými komorbiditami (zvláště kardiovaskulárními) pak inhalační SAMA [62]. U nemocných starších 18 let používáme jako alternativu u středně těžkých a těžkých forem astmatu déle účinkující β -mimetikum formoterol (LABA) ve fixní kombinaci s nízkou dávkou IKS v systému SMART

Postavení déle účinkujících β -mimetik (LABA) v léčbě astmatu

Postavení LABA v protiastmatické terapii není primárně založeno na jejich dlouhodobém, v případě formoterolu i rychle nastupujícím bronchodilatačním účinku. Dlouhodobý bronchodilatační účinek vede k tomu, že tyto léky jsou někdy po relativně dlouhou dobu schopny dočasně potlačit příznaky nemoci, mohou však tímto zastřít známky nedostatečně intenzivní protizánětlivé léčby, manifestující se až po delší době ztrátou kontroly z dlouhodobého hlediska (vyšší četnost exacerbací, ireverzibilní pokles funkce plic) [63].

Základní rolí LABA (formoterol, salmeterol) v léčebné strategii astmatu je jejich „steroid-šetřící“ efekt a nejlepších výsledků je v klinické praxi dosahováno společnou aplikací obou léků v jednom inhalátoru, tj. v tzv. fixních kombinacích. Fixní kombinace zvyšují compliance [64] a zároveň zaručují splnění požadavku, aby byla LABA užívána pouze v kombinaci s IKS [65].

Potenciál fixní kombinace LABA s rychlým nástupem účinku (formoterolu) a jakéhokoliv IKS v jednom inhalátoru je pragmaticky rozvinut v léčebné strategii označované jako SMART (single inhaler maintenance and reliever therapy). Jeden inhalátor je zároveň užíván k pravidelné udržovací léčbě i jako úlevový lék podle potřeby. Přídavná dávka nejenže přinese okamžitou úlevu, ale nemocný si současně přidá i dávku preventivního léku a vlastně tak přispívá k prevenci ztráty kontroly až vzniku exacerbace. Uvedená strategie ve svých důsledcích snižuje celkovou nálož kortikosteroidů z dlouhodobého hlediska [2].

K režimu SMART jsou schváleny kombinace nízkých dávek IKS (budesonid, beclometason dipropionát/formoterol), nelze užívat kombinace IKS s U-LABA (riziko kumulativních nežádoucích účinků U-LABA). Užívání fixní kombinace v jednom inhalátoru zvyšuje compliance, snižuje riziko vynechání preventivní medikace a zamezují monoterapii LABA (U-LABA). Při redukci kombinované léčby je doporučováno snižování dávek IKS až na nízké dávky a teprve poté vynechat LABA a přejít k monoterapii IKS [66], pro praxi je doporučován individualizovaný postup. V ČR může být tento režim používán u nemocných starších 18 let.

Kontrolující antiastmatika - zejména inhalační kortikosteroidy (IKS), ale i anticholinergika s dlouhodobým účinkem, systémové kortikosteroidy, antileukotrieny a teofyliny.

Inhalační kortikosteroidy (IKS).

Základem léčby astmatu jsou již desítky let protizánětlivé léky - inhalační steroidy. Dávky se zvyšují spolu s narůstající tíží onemocnění spolu s dalšími léky dle stupňovitého schématu (viz tab. č. 4).

Prvé čtyři stupně jsou představovány do značné míry "paušální" farmakoterapií, založené především na inhalačních kortikosteroidech (IKS). Naopak pátý stupeň, určený pro nejtěžší pacienty, zahrnuje vedle systémové kortikoterapie i jiné typy léčby (biologika, bronchiální termoplastiku atp.) a není "paušální" - jeho jednotlivé modalities (vyjma systémové kortikoterapie) jsou cíleny na konkrétní, především zánětlivé fenotypy [10].

U většiny astmatiků léčba inhalačními steroidy je dostačující a jejich včasné nasazení redukuje rozsah remodelačních změn [67]. Fixní kombinovaná léčba (IKS+LABA) je indikována v případech, kdy se nedaří dostat astma pod kontrolu nízkými nebo středně vysokými dávkami IKS. Při déletrvajícím podávání vysokých dávek IKS může docházet k výskytu nežádoucích účinků ať už lokálních, nebo i systémových. Dlouhodobě působící β 2-agonisté (LABA) mají s IKS synergický a spolu také steroid-šetřící efekt, v kombinaci můžeme užít buď LABA nebo i U-LABA (s ultradlouhým účinkem). Je doporučováno užívání v jednom inhalačním systému, preparátů a jejich kombinací je na trhu nepřeberné množství.

Malá část těžkých astmatiků (cca 3-4%) musí užívat systémovou kortikoterapii ke kontrole onemocnění a někdy ani ta ke kontrole nemoci nestačí – těžké refrakterní astma (TRA) [1].

Tab. č. 4 Stupňovitá léčba astmatu (převzato z [1] volně podle [2])

STUPŇOVITÁ PAUŠÁLNÍ FARMAKOTERAPIE				FENOTYPICKÁ LÉČBA
STUPEŇ 1 intermitentní astma	STUPEŇ 2 lehké astma	STUPEŇ 3 středně těžké astma	STUPEŇ 4 těžké astma	STUPEŇ 5 těžké refrakterní astma
Nízká dávka IKS/LABA on demand (režim SMART)	Nízká dávka IKS	Nízká dávka IKS/LABA	Střední dávka IKS/LABA	Vysoká dávka IKS/LABA
(IKS vždy poté, kdy od demand podáno bronchodilatans)	Antileukotrien	Střední dávka IKS Nízká dávka IKS/LABA + antileukotrien (nebo + teofylin)	Přidej tiotropium či jiné (U)LAMA nebo antileukotrien (nebo + teofylin) Vysoká dávka IKS/LABA	Odeslat do specializovaného centra ke zvažení: <ul style="list-style-type: none"> • anti-IgE • anti-IL5 • anti-IL4/13 • antimykotika • makrolidy • bronchiální termoplastika
				Systémové kortikosteroidy v nejnižší možné dávce
B) ÚLEVOVÁ BRONCHODILATAČNÍ LÉČBA				
Fixní kombinace nízká dávka ICS/formoterol (režim SMART)				
Krátce a rychle působící bronchodilatans (SABA nebo SAMA, ev. kombinace SABA/SAMA)				
Preferovaná volba		Další léčebná možnost		

Podávání systémových kortikosteroidů je spojováno s celou řadou obecně známých nežádoucích účinků, nicméně i inhalační kortikosteroidy mohou škodit, především ve vysokých dávkách [68]. Při nízkých dávkách se nežádoucí účinky neprojeví, převažuje léčebný účinek, roli hraje nejen dávka, ale i lékové forma a inhalátor. V současné době jsou u nás dostupné (seřazeny podle systémové biologické dostupnosti) beklometason dipropionát (BDP), budesonid (BUD), flutikason propionát (FP) a flutikason furoát (FF), mometason furoát (MF) a ciclesonid (CIC). Biologická dostupnost (tj. % z podaného – inhalovaného množství, které se v aktivní formě může dostat do systémového krevního oběhu) úzce souvisí s rizikem systémových nežádoucích účinků (NÚ). Tato dostupnost, tj. riziko systémových NÚ, v uvedeném pořadí klesá – nejvyšší je u BDP, nejnižší u CIC, který má nejlepší bezpečnostní profil [1, 69]. Jednotlivé IKS jsou ve většině klinických situací, pokud jsou respektovány ekvivalentní dávky, vzájemně zastupitelné, teprve při nutnosti vysokých a velmi vysokých dávek IKS nabývá významu (vedle volby inhalačního systému) i výběr molekuly. Mezi nejčastější lokální nežádoucí účinky patří chrapot, dráždivý kašel, kandidóza dutiny ústní, vzácněji alergické reakce [69]. K jejich minimalizaci napomáhá vyplachování dutiny ústní vodou u obou forem (práškových i aerosolů), a také používání inhalačních nástavců u aerosolů. Systémové nežádoucí účinky jsou slabé, nejčastěji jde o riziko pneumonií (studie TORCH) [70], ale také může jít o osteoporózu, možné zpomalení růstu u dětí, vzácněji pak oční komplikace, myopatie, snížení produkce glukokortikoidů v nadledvinách, deprese aj. [71].

Systémové kortikosteroidy

Systémové kortikosteroidy (SKS) mohou mít při dlouhodobém podávání množství nežádoucích účinků jako je diabetes mellitus, oční komplikace (zelený a šedý zákal), osteoporóza, nadváha, kožní nemoci, myastenie, suprese osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny.

Vzácnou komplikací je primární kortikorezistence, častější je sekundární rezistence (např. při nedostatečných dávkách IKS nebo naopak nadměrných dávkách β 2 mimetik, atd.). K odstranění, nebo alespoň zmírnění této rezistence je doporučován krátkodobý náraz vysokých dávek SKS (40–50 mg prednisonu p.o. po dobu 5–7 dní) [72] nebo dlouhodobě nízké dávky teofylinů s prodlouženým účinkem [71].

SKS jsou indikovány s dobrým efektem při akutních exacerbacích astmatu. Parenterální i perorální forma jsou prakticky stejně účinné. Doba léčby a dávky SKS jsou přizpůsobeny každému pacientovi dle jeho aktuálního stavu. Doporučovány jsou prednison nebo metylprednisolon, vzhledem ke svým některým vlastnostem (málo mineralokortikoidních účinků, malý vliv na příčně pruhovanou svalovinu atp.) [73], optimálně v jedné denní dávce ráno, která by měla být co nejnižší.

Malá část astmatiků s těžkým refrakterním astmatem musí užívat SKS dlouhodobě, jinak by nebylo onemocnění pod úplnou kontrolou. Většina těchto pacientů je dnes v ČR v péči lékařů z center pro těžké astma, kde lze indikovat a podávat biologickou terapii. I díky tomu se počty pacientů na SKS pozvolna zmenšují [1,2].

Inhalační anticholinergika s dlouhodobým a ultradlouhým účinkem (LAMA, U-LAMA).

Tato skupina léků byla nejdříve indikována pro pacienty s CHOPN [U-LAMA (tiotropium a glykopyrronium bromid), LAMA (aclidinium bromid)]. Tiotropium bromid (ve formě jemné mlžiny) byl v ČR doporučen jako přídatná bronchodilatační terapie v léčbě pacientů s těžkým astmatem na podzim r. 2014, Byl prokázán mnohostranný příznivý efekt, mimo jiné zlepšení plicních funkcí [2,74]. LAMA a U-LAMA vykazují i některé protizánětlivé efekty [71].

Teofyliny

Teofyliny byly užívány dlouhodobě v minulosti v léčbě astmatu, v nižších dávkách (100-250mg denně) bývaly dobře tolerovány. Byl diskutován jejich protizánětlivý efekt, ale také bronchodilatační efekt ve vyšších dávkách, nicméně v současné době jsou již užívány téměř výlučně jen při exacerbacích, navíc je známé, že mohou zhoršovat gastro-esofageální reflux (GERD) [74].

Antileukotrieny.

Jde o antagonisty receptoru pro cysteinilové leukotrieny (LTRA) - montelukast (jediný u nás dostupný), jeho výhodou je perorální podávání jednou denně a minimum nežádoucích účinků. Jedním z účinků je redukce ponáhamové bronchokonstrikce. Montelukast má i malý protizánětlivý efekt, nicméně výrazně menší než účinek kortikosteroidů [73]. Nebývají proto účinné u všech astmatiků a jejich terapeutický efekt nebývá lepší než nízké dávky IKS. Jsou doporučovány v monoterapii zejména u pacientů kde dominuje dráždivý kašel nebo častěji jako aditivní lék především u pacientů se Samterovou trias [75] (aspirin-senzitivní astma s nosní polypózou), u pacientů a těžkou bronchokonstrikcí indukovanou námahou, jako alternativa při kortikofobii, při komplikacích léčby IKS či neschopnosti zvládat inhalační léčbu IKS, dále u obézních a kuřáků [76].

Zhodnocení terapeutického efektu LTRA doporučujeme provést nejdříve za 4–6 týdnů, nejpozději po třech měsících jejich podávání. Byl prokázán efekt antileukotrienů jako aditivní léčba na redukci exacerbací u perzistujícího astmatu [77].

Kromony

Kromony (nedokromil) se v léčbě astmatu již téměř nepoužívají, dříve byly indikovány jako alternativa u pacientů s bronchokonstrikcí po námaze či u silně dráždivého kašle [78].

Antimykotika

Jsou indikována spolu se systémovými steroidy u pacientů s exacerbací alergické bronchopulmonální aspergilózy (ABPA). ABPA má zároveň rysy infekční a alergické nemoci, v léčbě je zásadní řádné zaléčení dostatečnými dávkami steroidů, protože podstatou nemoci je určitá patologická imunitní reakce, vlastní infekce nemá takový vliv. U pacienta, který není imunokompromitovaný, nepřechází v invazivní nemoc. Nejvíce podávané antimykotikum v této indikaci je itraconazol. Prevalence ABPA u astmatiků je 1-2 %, ale výrazně vyšší bývá u kortikodependentních astmatiků (10- 14 %). Astma bývá špatně kontrolováno, s tendencí k progresi do těžkého perzistujícího až obtížně léčitelného astmatu, často vyžadující stále častější kúry perorálními steroidy. Dobrý efekt přináší i anti IgE terapie [79].

NEFARMAKOLOGICKÉ POSTUPY

Patří sem režimová opatření, klimatická a lázeňská léčba, dále léčebná rehabilitace a bronchiální termoplastika (BT).

Režimová opatření

Jde především o zamezení expozice alergenům, vyhýbat se některým lékům (NSAID), tabákovému kouři aj.

Klimatická a lázeňská léčba, léčebná rehabilitace

Klimatická léčba lázeňská, v jeskyních (speleoterapie) a pobyt ve vysokohorském či přímořském prostředí, pokud je dostatečně dlouhý, vedou u řady astmatiků ke zmírnění nebo dokonce i vymizení příznaků onemocnění a snížení spotřeby antiastmatik, resp. ke zlepšení kontroly [80].

Pravidelná pohybová aktivita u pacientů s astmatem má příznivý vliv na symptomatologii, snižuje riziko vzniku exacerbací i výskyt úzkosti a deprese a vede tak ke zlepšení kvality života. U pacientů, kde se nedaří dosáhnout plné kontroly astmatu, je vhodné v rámci komplexního přístupu aktivně zavést plicní rehabilitaci. Její nedílnou součástí je nejen (vytrvalostní a silový trénink), ale i respirační fyzioterapie. Techniky respirační fyzioterapie zlepšují dechový stereotyp a rozvíjení hrudníku, usnadňují expektoraci a zvyšují sílu hrudních svalů [81].

Bronchiální termoplastika (BT)

BT je léčebná modalita určená pro těžké astmatiky a její finální indikace probíhá v centrech pro léčbu těžkého astmatu (NCTA). Pacient musí splňovat přesně určená základní kritéria: Zejména musí být přítomna výrazná bronchiální hyperreaktivita za poslední rok před BT. Jde o druh fyzikální léčby, kdy jsou při opakovaných sezeních zahřívány při bronchoskopii všechny průdušky až do průměru 3 mm a poté dochází k redukci hladké svaloviny bronchů [82]. Léčba je spojena s významným placebo efektem [83], nejsou plně objasněny mechanismy působení a optimální indikační kritéria [84].

Výsledky dosavadních klinických studií efektu BT na příznaky a funkci plic nejsou jednoznačné [85]. Je však prokázána dlouhodobá bezpečnost metody a příznivé efekty na další průběh nemoci, především snížení počtu exacerbací po dobu 2–5 let [86].

BIOLOGICKÁ LÉČBA ASTMA BRONCHIALE

Tato léčba se týká pacientů s těžkým refrakterním astmatem. V současné době je astma bronchiale sice velmi dobře léčitelným onemocněním, nicméně u asi 3–4% pacientů se nedaří nemoc dostat pod plnou kontrolu ani při maximální léčbě, jde o takzvané problematické těžké astma bronchiale (PTA). Do této skupiny patří jednak pacienti s obtížně léčitelným astmatem (OLA), kde je hlavním problémem špatná nebo nedostatečná spolupráce pacienta, nepoznané nebo neléčené komorbidity či komplikující stavy, přetrvávající expozice profesním noxám nebo alergenům, kouření atd. Druhou skupinu tvoří pacienti s těžkým refrakterním astmatem (TRA), které není pod kontrolou ani při dobré spolupráci pacienta a maximální léčbě [84]. V České Republice představují tito pacienti asi 2,1% astmatiků [10].

Společné pro moderní biologickou léčbu je její zaměření na imunitně-zánětlivé patogenetické mechanismy, které jsou podkladem vzniku a rozvoje řady chronických, často orgánově odlišných nemocí. Biologická léčba tedy není zaměřena na jednu konkrétní nemoc, ale na konkrétní imunitně-patogenetické mechanismy, které mohou být odlišné i v rámci jedné nemoci. Takže v praxi může být jeden biologický lék účinný pouze u části nemocných v rámci jedné diagnózy, ale současně může být účinný u některých jiných pacientů, kteří mají nemoci s postižením jiných orgánů, ale se stejnou patogenetickou podstatou.

Biologické léky jsou vyráběny složitými biotechnologickými postupy, jejichž výchozím zdrojem bývají nejčastěji myši nebo křeččí buněčné linie a výsledkem bývají tzv. rekombinantní proteiny, většinou monoklonální protilátky nebo tzv. fúzní proteiny, které mohou být podávány vzhledem ke své velikosti pouze parenterálně [87].

Pojem rekombinantní proteiny znamená, že větší část původně zvířecích molekul je nahrazena humánní částí, což napomáhá eliminaci nežádoucích reakcí. Tato léčiva zasahují na různých místech signálních drah zánětu, cílí na různé receptory buď na povrchu buněk, nebo v extracelulární tekutině, kde jsou terčem interleukiny, které slouží jako určití poslové mezi buňkami.

Od přelomu tisíciletí byly k léčbě astmatu vyvinuty nové biologické léky, které působí přímo na molekulárně-buněčné úrovni a tato léčba tak znamená důležitý přelom v léčbě těžkého astmatu.

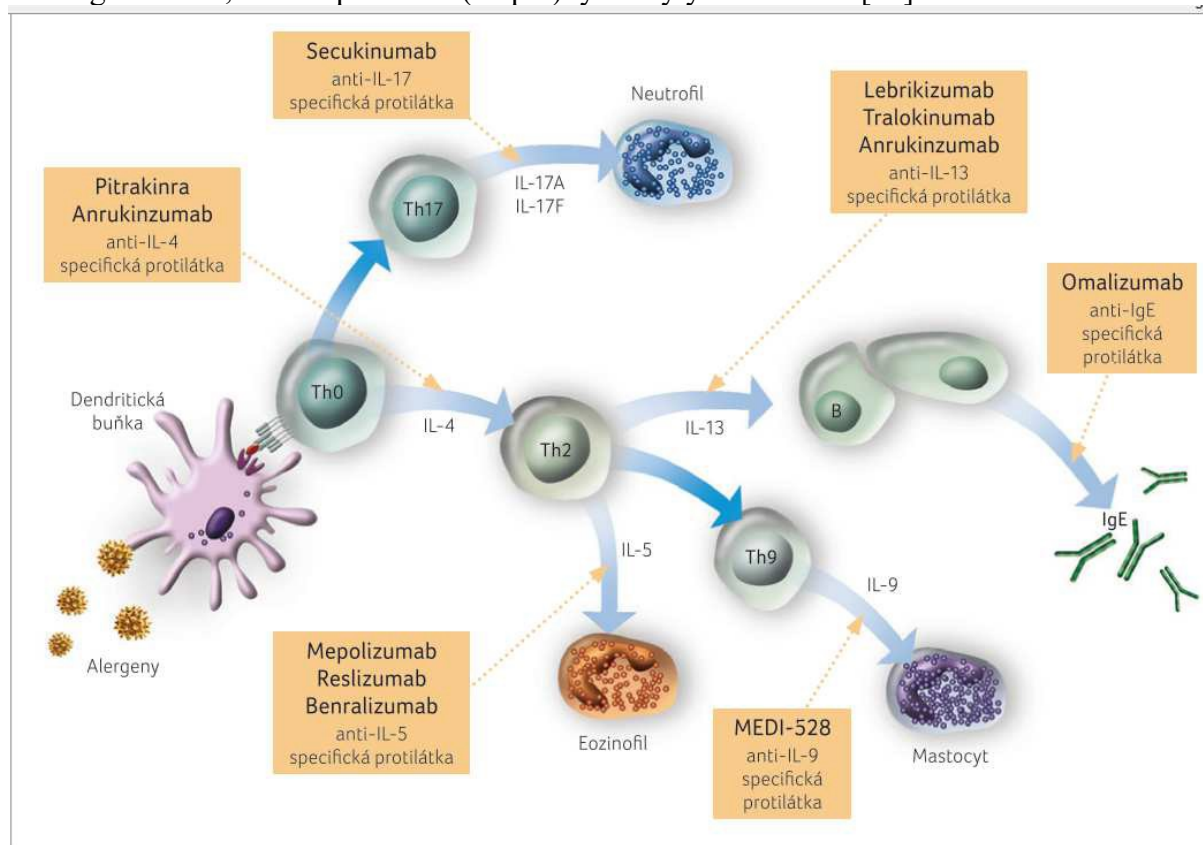
Od roku 2015 dostává přednost podání biologické léčby u pacientů s těžkým refrakterním astmatem před zavedením léčby systémovými steroidy a tento postup je pevnou součástí mezinárodních doporučení [88]. Je obecně známé, že kortikosteroidy fungují prakticky u všech nemocných, nicméně za cenu mnoha závažných vedlejších účinků a přitom nejsou schopné zabránit progresivní ztrátě plicních funkcí u těžkého refrakterního astmatu.

Biologickou terapii těžkého astmatu můžeme podle zaměření rozdělit do 4 podskupin:

Cílená na:

1. IgE mediovanou alergii
2. cytokiny mediovanou eozinofilii
3. alergii i eozinofilii
4. neeosinofilní typ astmatu
(volně podle [10])

Obr.č. 2 Uvažovaný mechanismus účinku monoklonálních protilátek. IL – interleukin; IgE–immunoglobulin E; Th – T pomocné (helper) lymfocyty. Převzato z [46]



Nových molekul, které máme k dispozici je již celá řada, nejvíce zkušeností je s anti IgE protilátkou (omalizumab), a dále s protilátkami proti interleukinu 5 (mepolizumab, reslizumab), látkou blokující receptor pro interleukin 5 (benralizumab) [10]. Méně zkušeností je s dalšími novými léky, mezi které patří protilátky proti interleukinu 4 a 13 (dupilumab a pitrakinra), a také protilátka proti interleukinu 13 (lebrikizumab a tralokinumab) [33]. Dle dosavadních výsledků lze vyvodit, že monoklonální protilátky proti imunoglobulinu E budou účinné zejména u alergických forem astmatu, existují ale i výjimky [89], zatím co monoklonální protilátky proti IL-5 budou účinné u obou eozinofilních typů – alergického i nealergického. Jak z patogenetických mechanismů eozinofilních fenotypů astmatu (type-2 high, alergického /Th2-high/ i nealergického /ILC2-high/), tak z praktických zkušeností klinických studií vyplývá, inkluzní charakteristiky pacientů u nichž byl prokázán klinický efekt terapie namířené proti molekule IL-5 či dokonce proti molekule IgE a dalším cytokinům (IL-4 a/nebo IL-13) se značně překrývají [90].

Léčba zaměřená na alergii

Anti IgE protilátka Omalizumab.

Zdaleka nejvíce zkušeností je s anti IgE protilátkou (omalizumab), tento lék byl registrován v USA již v roce 2003, v ČR pak v roce 2006, kdy byla zahájena léčba prvních pacientů u nás. V této době se u nás začíná vytvářet síť center pro léčbu těžkého astmatu v rámci sdružení NCTA (Národní centrum pro léčbu těžkého astmatu). Centra jsou většinou v rámci fakultních nemocnic v jednotlivých krajích a také v některých krajských nemocnicích.

Anti IgE protilátka omalizumab je humanizovanou, z rekombinantní DNA odvozenou protilátkou (IgG kappa), selektivně se váže na konstantní doménu Fcε3 lidského IgE, tedy v místě vazby IgE s vysoko- a nízkoafinními buněčnými receptory. Vazbou na cirkulující IgE dochází ke snížení jejich sérové koncentrace až na 96-99 % původní hodnoty. Omezení IgE vazby na vysokoafinní receptory zamezuje degranulaci efektorových buněk, což vede ke snížení aktivace buněk zánětu a s následnou redukcí receptorů FcεRI na mastocytech a bazofilech. Duální mechanismus účinku je velice podstatný, protože bez „down regulace“ receptoru na efektorových buňkách by bylo nutno vyvázet takřka veškerý volný IgE k dostatečně účinné blokadě dalších dějů zprostředkovaných bazofily a žírnými buňkami. Omalizumab je schopen vazby s molekulami IgE exprimovanými na B lymfocytech, čímž inhibuje tvorbu nových IgE protilátek. Tato molekula ovlivňuje taktéž expresi receptorů na antigen-prezentujících buňkách a zasahuje do mechanismu aktivace T lymfocytů.

Je určen pro skupinu pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním IgE fenotypem astmatu, u nichž celoroční alergie hraje významnou roli. Léčba je podávána v subkutánních injekcích 1-2x měsíčně dle výše celkového IgE a hmotnosti pacienta. Při správné indikaci byl prokázán velmi příznivý efekt na průběh astmatu. Redukuje počet exacerbací, dochází ke snížení dávky až vysazení systémových kortikosteroidů, zlepšení plicních funkcí a celkové kvality života nemocných. Léčba je bezpečná, závažné nežádoucí účinky nebyly zaznamenány, což bylo potvrzeno řadou prací [91].

Léčba je určena pro dospělé i dětské astmatiky od 6 let, jde o pacienty s těžkým alergickým astmatem, které není pod kontrolou ani při léčbě maximálními dávkami inhalačních steroidů v kombinaci s beta mimetiky i dalšími léky. Pacienti musí současně užívat dlouhodobě steroidy per os (ekvivalent 5mg Prednisonu denně po dobu nejméně 6 měsíců za posledních 12 měsíců) nebo prodělat nejméně dvě těžké exacerbace za posledních 12 měsíců (těžká exacerbace je definována jako akutní zhoršení příznaků a/nebo funkce plic nad rámec běžného kolísání a vyžaduje podání systémových steroidů nejméně na 3 a více dnů [1]).

Další nezbytnou podmínkou je průkaz klinicky relevantní senzibilizace na nejméně jeden celoroční alergen (plísň, roztoče, pes nebo kočka). Niméně jedna ze studií prokázala, že pouhá senzibilizace na sezónní alergeny může vést ke srovnatelným léčebným výsledkům [92]. Hladina celkového IgE musí být v rozmezí 30-1500 IU/ml u dětí ve věku 6-11 let, u starších pacientů v rozmezí 30-700 IU/ml. I když je prokázána účinnost omalizumabu i u pacientů s hladinami celkového IgE do 1500 IU/ml, jsou kritéria úhrady dle SÚKL (státní ústav pro kontrolu léčiv) stanovena u dospělých jen pro pacienty s hladinou celkového IgE do 700 IU/ml z farmakoekonomických důvodů. Původní kritéria úhrady SÚKL od roku 2007 se postupně změnila, není již vyžadována podmínka snížení hodnoty usilovného výdechu za 1 sekundu (FEV₁) pod 80% náležitých hodnot při spirometrickém vyšetření, ani nutnost 2 těžkých exacerbací za poslední rok, pokud pacient užívá steroidy systémově dlouhodobě.

Omalizumab je účinný i u pacientů s nealergickým astma bronchiale, s chronickou rhinosinusitidou s nosními polypy, zde se uvažuje o možnosti lokální produkce IgE v tkáni postižené zánětem a jiném mechanismu účinku [93]. Dále zvyšuje produkci interferonu alfa, čímž posiluje celkovou obranyschopnost, proto pacienti léčení omalizumabem mívají méně často respirační, zejména virové infekty [94]. V jedné z prací byl dokladován i možný efekt bránící remodelaci bronchiální stěny, ke které dochází při déletrvajícím nekontrolovaném zánětu [95].

Léčba zaměřená na eozinofilii:

Mezi hlavní léky zaměřené proti eozinofilii řadíme léky zasahující proti IL-5. Filosofie této léčby je postavena na velkém množství morfologických i funkčních studií potvrzujících klíčovou úlohu IL-5 pro produkci, zrání, uvolňování, aktivitu a přežívání eozinofilů a samozřejmě rovněž na důkazech o důležité roli samotných eozinofilů v patogenezi bronchiálního astmatu. S ohledem na komplexní léčbu bronchiálního astmatu a zejména pak jeho nejtěžších forem rezistentních ke konvenční protizánětlivé terapii, tyto preparáty obohatily stávající možnosti biologické léčby, která od roku 2003 umožňovala pouze blokádu molekuly IgE (kdy byl registrován omalizumab). V krátkém odstupu pak byly registrovány preparáty namířené proti IL-5 mepolizumab (2015), reslizumab (2016) a benralizumab (2017). Obecně lze na podkladě výsledků kontrolovaných studií předpokládat, že terapie namířená proti IL-5 by měla být obecně tím účinnější, čím vyšší je vstupní hladina eozinofilů a četnost těžkých exacerbací v předchozím roce [96], bez ohledu na hladinu celkového IgE, přítomnost alergie [97] či na hodnotu FENO [98,99]. Pro všechny tyto monoklonální protilátky platí předpoklad, že pravděpodobnost úspěšné léčby se zvyšuje s mírou eozinofilie. Absolutní počet eozinofilů v periferní krvi více než 300-400 buněk/ μ l, nebo více než 3 % ve sputu pak určuje hranici příznivé odpovědi na léčbu. Jednou ze známek eozinofilie průdušek je i přítomnost nosních polypů [100]. Problémem při indikaci této léčby může být systémová kortikoterapie, která potlačuje eozinofilii v průduškách i v séru.

Mepolizumab:

Samotná monoklonální protilátka byla poprvé na zvířecím modelu použita v roce 1992 [101] a o necelých osm let později byly již zahájeny první testy u lidí s prvním dostupným preparátem (SB-240563, později mepolizumab, humanizovaná monoklonální protilátka proti IL-5, IgG₁, κ). Tato protilátka blokuje vazbu IL-5 na jeho receptor (alfa podjednotku) IL-5R na povrchu eozinofilů, což vede nakonec k potlačení eozinofilního zánětu. Mepolizumab potlačuje diferenciaci, zrání, růst a přežití eozinofilů. Léčba anti-IL 5 protilátkou snižuje eozinofilii jak v séru tak i ve sputu. FENO neovlivňuje, neboť jeho produkce je řízena jinými mechanismy (IL-13 a IL-4), které aktivují NO syntetázu [11]. Léčba vede k redukci počtu exacerbací, redukci množství podávaných systémových steroidů a také ke zlepšení hodnot při spirometrii, především FEV1 [102]. Dávka je fixní u každého pacienta (100mg), je podáván jednou za 4 týdny subkutánně. Vedlejší účinky se prakticky nevyskytují, uvádí se některé autoimunitní nežádoucí reakce, herpes zoster nebo zvýšené riziko helmintózy [10]. Je třeba myslet na riziko detrakčního syndromu při příliš rychlém vysazování dlouhodobé systémové kortikoterapie [10,22].

Mepolizumab byl registrován americkou agenturou FDA (Food and Drug Agency) i evropskou lékovou agenturou EMA (European Medicines Agency) v roce 2015 pro léčbu těžkého bronchiálního astmatu s eosinofilním zánětlivým fenotypem, které i přes maximální konvenční terapii není pod kontrolou a má sklon k těžkým exacerbacím. Je podáván i tam, kde selhává předchozí anti-IgE léčba [97,103]. Mezinárodní doporučení Globální iniciativy pro astma (GINA) doporučují již od r. 2015 použití biologické léčby (namířené proti IL-5 nebo IgE) jako preferovaný postup před trvalou systémovou kortikoterapií. Po dlouhých jednáních se podařilo dojednat úhradu zdravotními pojišťovnami preparátu rozhodnutím SÚKL (Státní Ústav pro Kontrolu Léčiv) v létě 2018 v ČR a to u pacientů s těžkým refrakterním eosinofilním astmatem, kteří dodržují zákaz kouření, mají v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby dokumentováno nejméně 300 eozinofilů/ μ l periferní krve a zároveň 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 [104].

V případě, že užívají perorální kortikosteroidy, je nutný průkaz výše uvedené eozinofilie v periferní krvi průběhu 12 měsíců před zahájením systémové kortikoterapie (www.sukl.cz). Těžká exacerbace je definována jako akutní zhoršení klinického průběhu základního onemocnění vyžadující navýšení či nasazení systémových kortikoidů na 3 a více dní. [1].

Reslizumab:

Reslizumab (SCH55700) je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG₄, κ) proti lidskému interleukinu-5 (IL-5). V kontrolovaných klinických studiích byl prokázán příznivý efekt reslizumabu na snížení četnosti těžkých exacerbací i na plicní funkce a to zejména u pacientů, kteří trpěli jak eosinofilním bronchiálním astmatem, definovaným absolutním počtem eosinofilů v periferní krvi $\geq 400/\mu\text{l}$ [32], nebo zvýšením zastoupení eosinofilů v indukovaném sputu $\geq 3\%$ [105], tak konkomitantní chronickou rhinosinuitidou s nosními polypy [106] a zároveň prodělali v předchozím roce minimálně jednu těžkou exacerbaci. Ukázalo se, že u pacientů dobře reagujících na léčbu dochází ke zvýšení kvality života i k redukci spotřeby systémově užívaných kortikoidů a s kortikoterapií spojených nežádoucích účinků, současně při velmi vysoké bezpečnosti [107]. Není známo, zda reslizumab modifikuje i samotnou nemoc jako takovou či remodelaci dýchacích cest [3].

Reslizumab byl registrován ke klinickému použití u pacientů s eosinofilním fenotypem bronchiálního astmatu jak v Americe (FDA) tak v Evropě (EMA) roce 2016. Na rozdíl od ostatních léků této skupiny je podáván intravenózně jednou za 4 týdny a dávka závisí na hmotnosti pacienta (3 mg/kg) [108].

Benralizumab:

Benralizumab (MEDI-563) je humanizovaná, monoklonální protilátka (IgG₁, κ), která působí jiným mechanismem než mepolizumab a reslizumab. Váže se s vysokou afinitou přímo na alfa podjednotku receptoru pro IL-5 (IL-5R α), takto brání vazbě IL-5 a tím i přenosu signálu do nitra buňky. Funkčně se tedy významně liší od mepolizumabu i reslizumabu. Absencí fukózy na Fc fragmentu benralizumabu dochází v důsledku k indukci apoptotické smrti eosinofilů a bazofilů apoptózou mechanismem buňkami zprostředkované cytotoxicity závislé na protilátkách – ADCC [109]. Spojením obou účinků je docíleno (narozdíl od výše uvedených biologik namířených pouze proti IL-5) k velmi rychlé depleci eosinofilů a eosinofilních prekurzorů již do 24 hodin po prvním podání léčiva a to jak v dýchacích cestách, tak v periferní krvi a kostní dřeni a to včetně eosinofilních prekurzorů [110].

V průběhu prvních fází klinických studií prokázal benralizumab velmi příznivý bezpečnostní profil [111]. V další fázi klinického testování bylo prokázáno, že benralizumab snižuje četnost exacerbací v dávce 20mg i 100mg á 4 týdny (3 dávky) a následně á 8 týdnů (4 dávky) s.c. u pacientů, kteří měli v periferní krvi ≥ 300 eosinofilů/ μl [112]. Účinnost benralizumabu, zejména redukce počtu exacerbací, ale také možnost snižování až úplné vysazení dávek steroidů byla prokázána řadou studií [113,114] i post-hoc analýz, nakonec byla prokázána jeho dobrá účinnost i při nižší hladině eosinofilů [115]. Efekt benralizumabu není závislý na hladině IgE a přítomnosti atopické reaktivity [116]. Překvapivý byl závěr jedné z metaanalýz, kdy paradoxně méně časté dávkování benralizumabu 30mg s.c. jednou za 8 týdnů má lepší efekt než dávkování jednou za 4 týdny [114].

Léčba zaměřená na alergii i eosinofilii

Patří sém léky, které působí na signální dráhy IL-4 a IL-13, díky tomu ovlivňují taky tvorbu IgE. Heterodimerní receptory pro IL-4 a IL13 sdílejí společnou molekulu IL-4R α /IL13R α 1, takže oba cytokiny jsou inhibovány blokováním IL-4R α . Jejich účinkem je nejen zlepšení astmatu ale i ostatních alergických chorob (nosní polypóza a atopická dermatitida) [117].

Dupilumab

Jde o humánní monoklonální protilátku proti podjedenotce receptoru IL-4R α , takže blokuje zároveň dráhu pro IL-13. Klinicky dochází ke zlepšení plicních funkcí a snížení počtu exacerbací. Eozinofilie v séru i ve sputu může dobře predikovat úspěšnost léčby dupilumabem, stejně jako periostin, nicméně eozinofilii nelze využít k dlouhodobé monitoraci, protože bylo potvrzeno zvýšení hodnot eozinofilů v některých studiích díky menší migraci eozinofilů z krve do plic.

Pitrakinra

Jde o humánní variantu IL-4, který narušuje signální dráhu jak pro IL-4 tak pro IL-13 kompetitivní inhibicí komplexu receptoru IL-4R α .

Lebrikizumab

Je IgG4 humanizovaná monoklonální protilátka, která znemožní vazbu IL-13 na receptor IL-4R α a tím snižuje jeho aktivitu. Jako velmi dobrý marker predikující účinnost lebrikizumabu, byl identifikován sérový periostin a také FENO. Periostin je protein, jehož produkce je pod vlivem IL-13. V jedné ze studií bylo prokázáno signifikantnímu snížení počtu exacerbací u astmatiků s vysokou hodnotou eozinofilů nebo periostinu [118].

Tralokinumab

Je monoklonální protilátka, která neovlivňuje IL-4, ale působí jen proti IL-13. V jedné ze studií byl prokázán dobrý klinický efekt na snížení množství exacerbací a zlepšení plicních funkcí u pacientů s vysokou hodnotou periostinu nebo dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4), které se jeví jako možné vhodné biomarkery při jeho indikaci [119].

Tezepelumab (anti-TSLP)

Tezepelumab (anti-TSLP) AMG 157 významně působí na IL-4, IL-5 i IL-13 [119]. TSLP je tymický stromální lymfopoetin, který je produkován epiteliálními buňkami a je to důležitý prozánětlivý cytokin. Současně se podílí na vzniku astmatu i atopické dermatitidy, čím vyšší je jeho hladina, tím je onemocnění závažnější. Má četné další funkce, např. i při lokální remodelaci.

Blokátory prostaglandinu D2 (Timapritant, Fevipritant) by mohly být další léčebnou možností a jsou intenzivně zkoumány. Prostaglandin D2 se významně podílí v patogenezi astmatického zánětu.

Léčba zaměřená na neozinofilní astma

U neozinofilního astmatu vůbec není přítomna eozinofilie, dominuje zde fixovaná obstrukce a rezistence na kortikosteroidy, na buněčné úrovni převazují neutrofilie či paucigranulocytární infiltrace. Na úrovni cytokinů je pak tento fenotyp nejméně prozkoumaný, v patogenezi se podílejí subpopulace Th1 a Th17 lymfocytů. Th1 lymfocyty

také produkují TNF α , který aktivuje makrofágy a jde o významný mediátor těžkého astmatu. IL-5 a IL-13 jsou v tomto fenotypu zastoupeny minimálně [46]. Z klinického hlediska jde většinou o starší obézní nemocné, častěji ženy, ev. pacienti kuřáci s CHOPN.

Makrolidy: Léčba azitromycinem (AZT) redukuje u astmatiků počet těžkých exacerbací podle některých studií zejména tam, kde byla hodnota eozinofilů snížena oproti placebo. Při podávání AZT nesmíme zapomínat na hrozbu nárůstu rezistence [46].

Brodalumab blokuje receptor pro IL-17. Zdá se, že by tento lék dobře účinkoval u pacientů, kde je přítomná výraznější bronchodilatační reverzibilita [120].

Secukinumab, monoklonální protilátka proti cytokinu IL-17 α , mohl by dobře účinkovat u jiných onemocnění, zejména u psoriázy a revmatoidní artritidy [121].

BIOMARKERY U BIOLOGICKÉ LÉČBY ASTMATU:

Biologické léky jsou určeny pro pacienty s těžkým refrakterním astmatem. Dosud se neví, jak dlouho by měly být podávány, spekuluje se ohledně možných nežádoucích účinků v budoucnu vzhledem k tomu, že zasahují cíleně do dílčích imunitních pochodů, ze stejného důvodu patrně nejsou účinné u všech pacientů, u kterých byla tato léčba zahájena. Proto jsou předmětem zkoumání různé biomarkery, které by mohly pomoci predikovat úspěšnost léčby u jednotlivých pacientů [122]. Jedná se o znaky, které se dají snadno změřit a interpretovat, a dá se podle nich určit přítomnost onemocnění nebo i monitorovat průběh léčby či predikovat její úspěšnost. Optimální biomarker by měl být dostatečně senzitivní a specifický, snadno zjištěitelný, spolehlivý, praktický, dobře reprodukovatelný, levný a rychle dostupný [46].

Biomarkery můžeme dělit z různých hledisek: (volně převzato od [10])

Klinické biomarkery (např. nosní polypóza a intolerance NSAID u eozinofilního nealergického astmatu).

Laboratorní biomarkery z rozličných vzorků, z krve (např. periferní eozinofilie), ze sputa, z bronchoalveolární laváže, z moči, z biopsických vzorků různých tkání.

Funkční biomarkery (např. o hypertrofii hladké svaloviny bronchů může nepřímo napovědět míra reverzibility bronchiální obstrukce)

Klinické biomarkery a fenotypizace astmatu

V minulých letech byla vyvinuta řada snah o klasifikaci astmatu pomocí biomarkerů z různých uhlů pohledu. Rozlišujeme řadu endotypů (jsou dány změnami patofyziologickými) a pak fenotypy, což je soubor charakteristickými rysů určitého jedince, ty jsou dány jak genotypem, tak současně i faktory prostředí. Jeden endotyp může být spojen s řadou fenotypů [123]. Jako příklad možno uvést např. těžké hypereozinofilní astma s pozdním začátkem, AIA-aspirinem indukované astma nebo námahou indukované astma či astma s ireverzibilní obstrukcí dýchacích cest.

Funkční biomarkery astmatu

Spirometrie (měření přítomnosti a míry bronchiální hyperreaktivity)

FENO

Kondenzát vydechnutého vzduchu

V astmatologii jsou nejvíce užívány biomarkery sloužící k posouzení přítomnosti eozinofilie a alergie (v praxi především krevní obraz s diferenciatním rozpočtem, sérová hladina IgE protilátky a FENO – vydechovaný oxid dusnatý) [10].

BIOMARKERY ALERGIE:

Jde o senzibilizaci na možné inhalační aeroalergeny (kožní testace, event. vyšetření specifických IgE nově pak i možnosti molekulární/ komponentové diagnostiky). Alergologické vyšetření by mělo být provedeno vždy v rámci úvodní diagnózy a také tam, kde dochází z nejasných příčin ke zhoršení onemocnění [1].

Prokázaná alergie na celoroční alergeny je spojena s výraznou bronchiální hyperreaktivitou a má vliv na tíži astmatu [124]. Více než 80% dětských astmatiků je alergických alespoň na jeden celoroční alergen [125] a senzibilizace na roztoče, plísňe a srst psů a/nebo koček má silnou souvislost se vznikem astmatu [126]. Negativní výsledek alergologického vyšetření ještě alergii nevylučuje (omezená citlivost testů, senzibilizace na vedlejší a vzácné komponenty atd.) [1].

Celkové IgE:

Jak již bylo zmíněno dříve, informační hodnota hladiny celkového IgE je omezena, neboť normální hladina ještě nevylučuje přítomnost klinicky významné alergie, a naopak vysoké hodnoty ještě nemusí znamenat přítomnost alergie. Potíže nám mohou někdy nastat při posuzování pacientů s těžkým refrakterním astmatem před zahájením specifické biologické terapie. Jeho produkce je pod regulací IL-4 [127] a IL-13 [128], a také závisí na přímé interakci mezi B a T-lymfocyty. Určitý vliv na produkci mohou mít i basofily. K této interakci dochází sice dominantně v germinálních centrech lymfatické tkáně, byla však popsána i v periferních nelymfatických tkáních, např. ve sliznici dýchacích cest u pacientů s bronchiálním astmatem či ve sliznici zažívacího traktu u pacientů s potravinovou alergií jako jakási analogie lokální eosinofilopoézy [129]. Kortikosteroidy indukují IgE syntézu, ale také snižují hladinu sérového IgE. V případě léčby omalizumabem dochází k zvýšení celkového IgE, ale je snížena hladina volného (free- IgE), nelze jej tedy využít k monitoraci této léčby [57].

Specifické IgE

Senzibilizace na roztoče: Existuje řada prací, které dokazují, že senzibilizace na roztoče předchází vzniku pískotů na průduškách u dětských pacientů s astmatem [126,130,131]. Zvýšené hladiny specifických IgE protilátek proti *Dermatophagoides pteronyssinus* (zejména Der 1 a Der 23) mohou sloužit jako marker predikující vznik astmatu v následujícím období [132,133].

Senzibilizace na psy a kočky: V Evropě je senzibilizace na kočky hlavním rizikovým faktorem pro vznik astmatu a alergické rýmy. V jedné z prací byly podrobně zkoumány alergeny psů a koček u dětí a bylo zjištěno, že hlavními prediktivními markery jsou u koček uteroglobin Fel d 1 a u psů Can f 1 [134].

Senzibilizace na plísňe: V jedné z meta-analýz u dětských astmatiků bylo doloženo, že nárůst počtu exacerbací celosvětově koreluje s alergií na plísňe typu *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* a *Penicillium species* [135]. V další z prací byla jasně prokázána korelace mezi senzibilizací na *Alternaria Alternata* a symptomy astmatu [136], senzibilizace na *Alternaria species* je ale také spojována s život ohrožujícími exacerbacemi astmatu [137] a tíží onemocnění [138]. Specifické IgE proti *Alternaria alternata* Alt a 1 je možným rizikovým faktorem pro vývoj astmatu v dětství [139], stejně jako IgE proti *Aspergillus fumigatus* Asp f 1 [140].

BIOMARKERY EOZINOFILIE

Jde o zásadní vyšetření vzhledem ke klíčové roli eozinofilů v samotné patogenезi onemocnění. Jejich nálezy v bioptických vzorcích dýchacích cest stály za vznikem konceptu eozinofilního a noneozinofilního zánětu [34], který nakonec dal vzniknout pojmům endotyp [141] a konečně i fenotyp [142].

Vyšetření periferní eozinofilie by mělo být provedeno vždy v rámci úvodní diagnózy a dále při exacerbacích nemoci, stejně jako alergologické vyšetření [1]. Eozinofily lze stanovit z mnoha různých vzorků, nicméně v praxi jsou všechny ostatní metody kromě vyšetření eozinofilů v séru a FENO využívané mnohem méně.

Eozinofilie sputa

V praxi je za diagnostický marker eozinofilního astmatu uznáváno množství eozinofilů v indukovaném sputu větší než 2 -3% [143]. Vyšetření jak nicméně dost náročné na provedení i časově.

Eozinofilie v periferní krvi

V klinické praxi je nejrozšířenější vyšetření eozinofilů v diferenciálním rozpočtu krevního obrazu (pozitivní hodnota je $\geq 4\%$ (400 bb./mm³), výsledky mohou být zkresleny přidruženými nemocemi jako je atopický ekzém nebo infekce parazity [144]. Je třeba vzít v úvahu některé limitace při hodnocení jejich hladin. Eozinofilie nemusí být přítomná u lehčích forem onemocnění, dále eozinofily periferní krve vykazují poměrně významnou variabilitu, a to jak v souvislosti s fyziologickými procesy (jako je např. hladina kortisolu nebo cirkadiální variabilita) [145], tak i s aktivitou nemoci [146] či s léčbou (jak systémovou, tak i inhalační) [147,148]. V několika pracích bylo potvrzeno, že vyšetření eozinofilů v periferní krvi zřejmě může predikovat také eozinofilii indukovaného sputa [149], včetně předpovědi vnímavosti onemocnění na léčbu IKS [150]. Zdá se, že čím vyšší je hodnota eozinofilů v periferní krvi, tím větší je i hodnota eozinofilie sputa a tedy i efekt terapie cílené proti eozinofilům [151].

Existují nicméně i práce, které přinesly důkazy o tom, že žádný z běžných biomarkerů, jedno zda z periferní krve (IgE, eozinofily), vydechovaného vzduchu (FeNO) či hodnota FEV₁ nedokáží přítomnost eozinofilů ve sputu spolehlivě odhadnout, vzhledem k nízké míře vzájemné korelace [152].

S rostoucí tíží astmatu se snižuje korelace mezi počtem eozinofilů v indukovaném sputu a v periferní krvi. V počtu eozinofilů v periferní krvi se nemusí projevit fenomén tzv. periferní tkáňové eozinofilopoézy. Vzestup eozinofilů byl prokázán při léčbě lebrikizumabem (anti-IL-13), přičemž nedošlo ke zhoršení kontroly astmatu, současně je důležité hodnotit více jejich aktivaci a degranulaci než jejich počet [153].

U nemocných s astmatem neznáme přesnou prahovou hodnotu eozinofilie periferní krve pro předpověď úspěšnosti anti IL-5 léčby, navíc vzhledem k jejich variabilitě je nelze zejména u pacientů s těžkým astmatem spolehlivě využít k monitoraci efektu léčby a tak by léčebná rozhodnutí a doporučení postavená na těchto výsledcích mohla být nesprávná [151].

Nicméně je zřejmé, že vyšetření absolutního počtu eozinofilů v periferní krvi je důležitým markerem v klinice i terapii astmatu, což potvrdila i prospektivní observační studie (UK cohort), která potvrdila, že pacienti s vyšší hodnotou eozinofilů v periferní krvi (≥ 400 / μ l) mají zvýšené riziko těžkých exacerbací [154].

FeNO (měření koncentrace oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu)

Počátkem 21. století byly publikovány studie potvrzující přínos této metody v diagnostice i klasifikaci bronchiálního astmatu s ohledem na přítomnost eosinofilního zánětu [155], ale i predikovat citlivost na léčbu steroidy [156] a řídit další léčbu [157].

Nicméně práce využívající biologickou terapii anti IL-5 mepolizumabem zpochybnilly korelaci mezi FENO a eozinofilíí sputa, vzhledem k tomu, že při významné redukci počtu eozinofilů se FENO prakticky neměnilo a navíc efekt léčby nebyl nijak ovlivněný vstupními hodnotami FeNO.

Eozinofilie sputa (řízená IL-5) podléhá jiné regulaci, než aktivita inducibilní NO syntetázy (iNOS) (řízena zejména IL-13). Toto bylo prokázáno i výsledky studií s lebrikizumabem (anti IL-13), v nichž byl na rozdíl od mepolizumabu efekt na FENO prokázán a navíc jeho vstupní hodnoty do jisté míry predikovaly i klinický efekt léčby [158]. Zvýšení vstupní hodnoty FeNO (≥ 19.5 ppb) je patrně spojeno i s lepší klinickou odpovědí na omalizumab (anti IgE) [159]. Existují práce, které nepotvrzují korelaci mezi FENO a eozinofily v periferní krvi, současně ale prokazují částečnou korelaci mezi FENO a eozinofily ve sputu [160,161].

Meta-analýza 26 studií s 4518 pacienty ukázala, že měření FENO je užitečným nástrojem pro stanovení diagnózy astmatu, nicméně jeho specifická převyšuje senzitivitu a je tedy vhodný více k potvrzení diagnózy, zároveň je toto vyšetření ale užitečné pro monitoraci efektu léčby, neboť jeho případný pokles koreluje se snížením eozinofilie sputa [162].

V jedné z prací byly porovnány hodnoty FENO s vyšetřením eosinofilů v periferní krvi a sérového periostinu u 115 pacientů trpících těžkým astmatem, výsledkem je poznatek, že FeNO může být vhodný ukazatel rizika exacerbace, zatímco periostin sám o sobě spíše informuje o zhoršení plicních funkcí a riziku remodelace průdušek [163].

Periostin

Periostin je protein, který produkují epiteliální buňky dýchacích cest, ale také fibroblasty, hladkými svalovými buňkami či osteoklasty při kostní patologii, v bronchiálních epiteliích je regulovaný cytokiny IL-13, anti-IL-4 a částečně TGF β . [164].

Účastní se v patogenezi alergického zánětu včetně astmatu, v patogenezi tkáňové remodelace [165] a hlenové produkce, zejména v plicích [166]. Jeho výskyt je typicky spojen se zánětlivými procesy u eosinofilního endotypu astmatu (“type-2 high”) [167]. Jeho přítomnost byla potvrzena jak v zesílené subepiteliální vrstvě sliznice dýchacích cest [168] tak v séru pacientů s eosinofilním astmatem, a při tom nehrálo roli, zda jde o alergický typ onemocnění [169]. Ukázal se dále být i vhodným prediktorem eozinofilie sputa alespoň u části pacientů s refrakterní formou eosinofilního zánětu dýchacích cest [170].

Komorbidity ovlivňují expresi periostinu, například alergická rýma a rhinosinusitida, zejména je-li asociována s nosními polypy (CRSwNP) [171,172], atopická dermatitida [173], intolerance aspirinu [174], ale také obezita [175].

Produkce periostinu může být ovlivněna kortikosteroidy již na buněčné úrovni [176]. Zvýšená produkce periostinu se zdá být vhodným indikátorem pro předpověď příznivé terapeutické odpovědi na inhalační steroidy [5], ev. léčbu anti IL-13 (lebrikizumab) [158] a minimálně z části (společně s eozinofily a FENO) pravděpodobně i anti IgE (omalizumab) [177]. V současnosti již víme, že pokles jeho produkce v průběhu léčby inhalačními steroidy [178] a omalizumabem [179] dobře koreluje s úspěšností léčby. Jeho setrvalé zvýšené hladiny mohou naopak vypovídat o rezistenci k léčbě [180].

Sérová hladina periostinu se dnes měří pouze v rámci výzkumných aktivit a je indikována ke zkoumání úlohy některých cytokinů (IL-13), k posuzování remodelačních a fibrotizačních procesů (krom astmatu např. i u idiopatické plicní fibrózy nebo malignit) [181]. Bohužel však zřejmě bude mít nižší výpovědní hodnotu v diagnostice „type-2 astmatu“ ve srovnání s hodnotou FENO a počty eozinofilů v periferní krvi či indukovaném sputu [182].

4.1 Shrnutí přínosu české astmatologie k pokrokům v diagnostice a léčbě astmatu

Oproti ostatním zemím je v České Republice zažitou a velmi přínosnou praxí, že o astmatiky pečují převážně respirační specialisté (alergologové či pneumologové) a kromě jistě většího procentuálního zastoupení správných diagnóz se můžeme chlubit i jednou z nejnižších úmrtností na astma v Evropě. Biologická léčba astmatu v ČR je spojena s činností pracovišť Národního centra pro těžké astma tzv. NCTA. Jde o volné sdružení předních odborníků z oboru pneumologie i alergologie, zabývajících se touto tematikou, především v rámci plicních klinik fakultních nemocnic a některých krajských pracovišť. Doba vzniku tohoto sdružení se shoduje s dobou registrace prvního biologického léku na těžké astma v ČR omalizumabu, t.j. rok 2006. Tato centra nejen indikují v ČR biologickou léčbu, ale odborníci postupně společně vypracovali dokument s názvem “Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížně léčitelného bronchiálního astmatu“, který je závazným dokumentem odborných společností pneumologie i alergologie [35]. Vzhledem k tomu, že výběr pacientů pro biologickou léčbu probíhá výlučně v těchto centrech, je tím zaručena její řádná indikace na základě podrobného vyšetřování. Tento proces obvykle zabírá několik týdnů až měsíců.

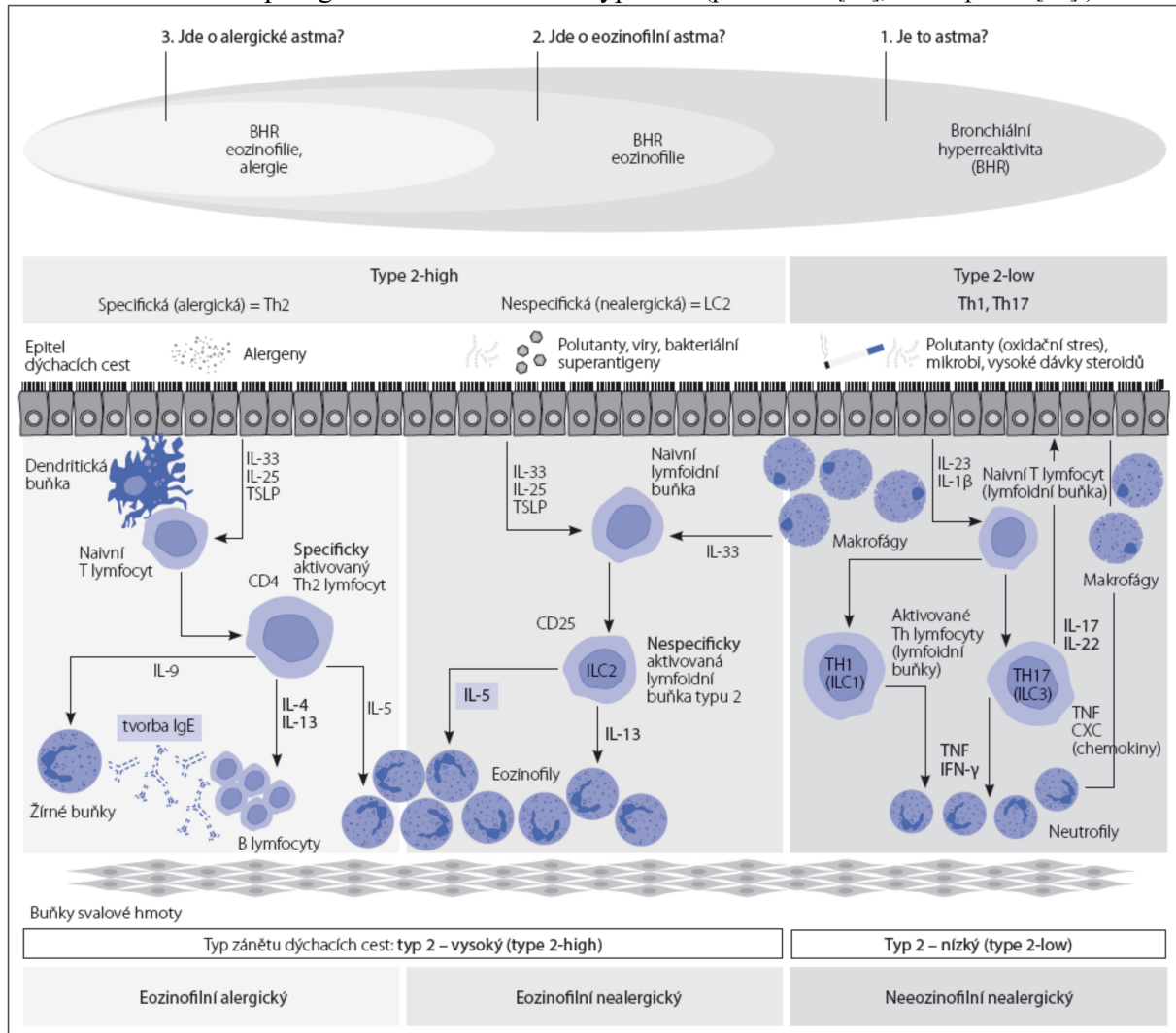
Nejdříve se posuzuje, zde se skutečně jedná o diagnózu astmatu. Jeden z kolegů si zanalyzoval soubor 32 pacientů odeslaných do jeho centra s domnělým těžkým astmatem a zjistil, že téměř 50% pacientů vůbec nemělo diagnózu astma bronchiale. Přitom šlo o pacienty, užívající léta steroidy systémově a u větší části z nich již se projevíly v různé míře jejich vedlejší účinky. I proto byla nakonec do vyšetřovacího algoritmu zařazena i bronchoskopie, ikdyž do té doby se toto vyšetření u těžkých astmatiků provádělo zcela výjimečně (viz obecná část). Po potvrzení diagnózy je pečlivě posouzena léčba, konkrétně zda pacienti užívají dostatečné dávky inhalačních steroidů, dále zda byly vyčerpány všechny léčebné možnosti obvykle používané v kroku 5 dle GINA, včetně dostatečných dávek léků (Global Strategy for Asthma Management and Prevention [183]). Dále je posuzována správnost inhalační techniky a adherence k léčbě. Podrobně jsou zkoumány komorbidity, které mají obvykle důležitý vliv na nedostatečnou kontrolu astmatu a je zavedena jejich řádná léčba. Poté je určen konkrétní fenotyp na podkladě řady biomarkerů. I díky existenci center pro diagnostiku a léčbu těžkého astmatu máme v ČR zdokumentovanou vysokou úspěšnost biologické léčby, konkrétně u pacientů léčených omalizumabem je to 82,8% responderů. Již v roce 2009 byla navržena multifunkční kombinovaná fenotypická klasifikace astmatu (viz obr. č.3)

Obr.č.3 Multifunkční kombinovaná fenotypická klasifikace (převzato z [36])



Česká republika se stala prvou zemí, kde vzniklo v r. 2015 národní doporučení, fenotypizující astma na základě spojitosti klinických projevů s bližšími charakteristikami zánětu, konkrétně přítomnosti eozinofilie a alergie, vyúsťující ve tři základní fenotypy: 1. eozinofilní alergické, 2. eozinofilní nealergické a 3. non-eozinofilní, nealergické astma. Čas ukázal, že uvedený fenotypický koncept je nejen pragmatický, ale zároveň koresponduje s novým imunologickým pohledem na detailní buněčně-molekulární úrovni [11]. (viz schéma č. 1, podrobněji viz obecná část).

Schéma č. 1 Soulad patogeneze a národní fenotypizace (převzato z [10], volně podle [11])



4.2 Vlastní práce:

V první části práce jde o hodnocení efektu léčby omalizumabem v ČR od roku 2007 do roku 2018.

V druhé části je podrobně zkoumán možný vztah konkrétního alergologického profilu jednotlivých pacientů k výsledkům léčby omalizumabem v celé ČR mezi lety 2007 až 2018.

Třetí část se zabývá přínosem vyšetřování periostinu při výběru cílené terapie.

4.2.1 Zhodnocení efektu léčby omalizumabem v ČR od roku 2007 do r. 2018.

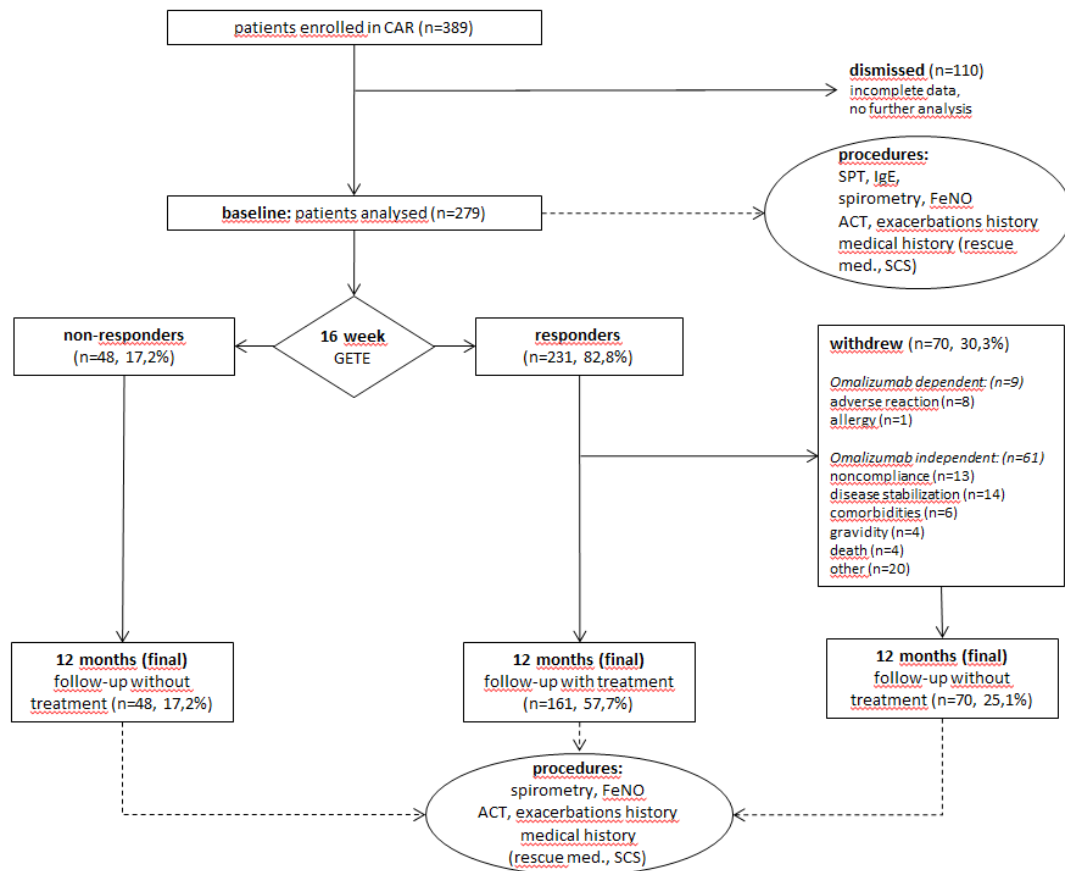
CÍL PRÁCE:

Analyzovali jsme primární výsledky léčby [celkového vyhodnocení účinnosti léčby po 16 týdnech léčby dle kritérií GETE (physician's global evaluation of treatment effectiveness), responderi, non-responderi a vyřazení z léčby, redukce těžkých exacerbací (ER), a zlepšení kontroly astmatu test (ACT) během 12 měsíců léčby] a sekundární výsledky (snížení dávek systémových kortikosteroidů, funkce plic a frakce vydechaného oxidu dusnatého) u pacientů léčených omalizumabem po dobu 12 měsíců.

DESIGN STUDIE (SCHÉMA Č. 3):

Multicentrická, neintervennční, post-hoc analýza dat pacientů s těžkým refrakterním astmatem pod nedostatečnou kontrolou, léčených adekvátními dávkami inhalačních steroidů a β_2 mimetik (IKS+LABA) a dalších kontrolujících léků dle mezinárodních doporučení z registru CAR (Czech anti IgE registry) z 10 center v ČR z období 2007 až 2018 léčených omalizumabem, u kterých bylo dostatek dat týkajících se výsledků léčby, ale i o konkrétním alergologickém profilu. Sběr dat měl smíšený design (průřezový a longitudinální). Pacienti byli hodnoceni před zahájením léčby, v 16. týdnu a po roce léčby omalizumabem. Vzhledem k tomu, že šlo o retrospektivní analýzu anonymizovaných dat pacientů, nebyl nutný informovaný souhlas pacientů, požádali jsme nicméně o souhlas kolegy ze všech center ČR s dodáním jejich dat. Studie byla schválena lokální etickou komisí Nemocnice České Budějovice, a.s. v r. 2018

SCHÉMA Č. 3 – DESIGN STUDIE



SOUBOR PACIENTŮ:

Z 389 pacientů evidovaných v letech 2007 až 2018 v CAR, bylo analyzováno 279 jednotlivců z 10 center, (110 pacientů nebylo do analýzy zařazeno pro nekompletní data). Všichni pacienti měli těžké alergické astma s prokázanou alergií na alespoň jeden (nebo více) celoročních alergenů. Měli současně ≥ 2 těžké exacerbace astmatu v roce před zahájením léčby omalizumabem [184]. Léčba byla podávána u 161 pacientů po dobu 12 měsíců. U 118 pacientů byla léčba přerušena v období mezi 16. týdnem a jedním rokem léčby (u 48 pacientů pro nedostatek účinnosti a u 70 pacientů z jiných důvodů).

METODY:

Pacienti byli vyšetřeni v jednotlivých centrech lékaři před zahájením léčby, v 16. týdnu a v 1. roce od začátku léčby. Vyšetření zahrnovalo vždy základní klinické vyšetření, pečlivou anamnézu – data o průměrné dávce systémových kortikosteroidů za poslední 4 měsíce před léčbou (hodnoceno a vyjádřeno jako ekvivalent prednisolonu), užívání úlevové medikace a počet těžkých exacerbací astmatu za poslední rok před léčbou [184], pacienti byli požádáni o vyplnění dotazníku ACT (astma control test) [185]. Další vyšetření zahrnovala spirometrii [186] a analýzu FENO [187].

Efekt terapie byl hodnocen dle GETE. Dotazník hodnotí pacienty na škále 1-5 (1 - výborný, kompletní kontrola, 2 - dobrý, viditelné zlepšení, 3 - střední, viditelné, ale limitované zlepšení kontroly, 4 - špatné, žádná viditelná změna, 5 - zhoršení). Pacienti byli hodnoceni jako responderi v kategorii 1-2 (231 pacientů), v kategoriích 3-5 jako non-responderi (48 pacientů) [188]. U non-responderů byla v 16. týdnu terapie ukončena. Léčba byla však ukončena z nejrůznějších příčin u dalších 70 pacientů mezi 16. týdnem a 1 rokem léčby (8 pro nežádoucí vedlejší účinky, 1 pacient s alergií na omalizumab, 13 pacientů pro špatnou compliance, 48 pacientů z jiných příčin nesouvisejících s omalizumabem). Všichni pacienti s ukončenou léčbou byli zhodnoceni v roce od zahájení léčby stejně jako léčeni pacienti.

STATISTICKÉ ANALÝZY

Všechny proměnné veličiny byly analyzovány z populace pacientů zařazených v registru. Deskriptivní statistiky byly vyjádřeny jako střední odchylka (SD), nebo jako medián s interkvartilním rozsahem (IQR) v případech normální distribuce dat nebo frekvence. Pro srovnání dvou nezávislých vzorků, jsme použili T-test nebo Mann-Whitney test v případech kde nebyl splněn předpoklad normality. Rozdíly spojitých parametrů mezi zkoumanými skupinami byly hodnoceny neparametrickou metodou ANOVA, především Kruskal-Wallisovým testem. Opakovaná měření byla zhodnocena za použití obecného lineárního modelu pro opakovaná měření (GLM-RM) nebo pomocí Wilcoxon Signed-rank testu v případech porušení předpokladu normality. Frekvence byla analyzována pomocí testu χ^2 (Chí kvadrát). Binominální závislé proměnné byly zpracovány pomocí logistické regrese. Výsledky s hodnotou $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné. Data byla analyzována pomocí IBM SPSS pro Windows, verze 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp).

VÝSLEDKY ÚČINNOSTI LÉČBY OMALIZUMABEM

Tři sta osmdesát devět pacientů s těžkým alergickým astmatem léčených omalizumabem bylo zapsáno do registru CAR z 10 specializovaných center v ČR v letech 2007 až 2018. Sto deset pacientů (28,3% ze všech zapsaných pacientů registru) bylo vyloučeno z hodnocení z důvodu neúplných dat v registru. Data byla tudíž podrobně analyzována u 279 pacientů (71,7% ze všech pacientů v registru), u kterých byla dokončena studie, z toho 231 pacientů (82,8%) bylo hodnoceno jako responderi podle výsledků analýzy GETE v 16. týdnu po zahájení léčby omalizumabem. V léčbě bylo nadále pokračováno pouze u responderů, obě skupiny (responderi i non-responderi) byli vyšetřeni 12 měsíců po zahájení léčby. U sedmdesáti (30,3%) responderů byla předčasně ukončena léčba z jiných důvodů, včetně důvodů spjatých s podáváním omalizumabu [vedlejší nežádoucí reakce (AES; $n = 8$), známky alergie na omalizumab ($n = 1$)] a ostatních důvodů [$n = 61$; špatná compliance ($n = 13$), stabilizace onemocnění ($n = 14$), zhoršení komorbidit ($n = 6$), gravidita ($n = 4$), smrt ($n = 4$), administrativní a osobní důvody ($n = 20$)]. Žádná z nežádoucích reakcí nebyla posouzena jako těžká. Ve 12. měsíci po zahájení léčby byly porovnány výsledky u všech skupin pacientů, tj. responderů, non - responderů i u pacientů s ukončenou léčbou z jiného důvodu (obr. 1).

Základní charakteristiky pacientů ve třech skupinách se významně nelišily z hlediska pohlaví ($p = 0,488$), věku ($p = 0,274$), hmotnosti ($p = 0,452$), celkového IgE ($p = 0,186$) nebo dávky omalizumabu ($p = 0,772$). Kromě toho nebyly zjištěny ani významné rozdíly v hodnotě FENO ($p = 0,877$) a FEV1 (% NH, $p = 0,660$). Nicméně, non-responderi měli výrazně nižší

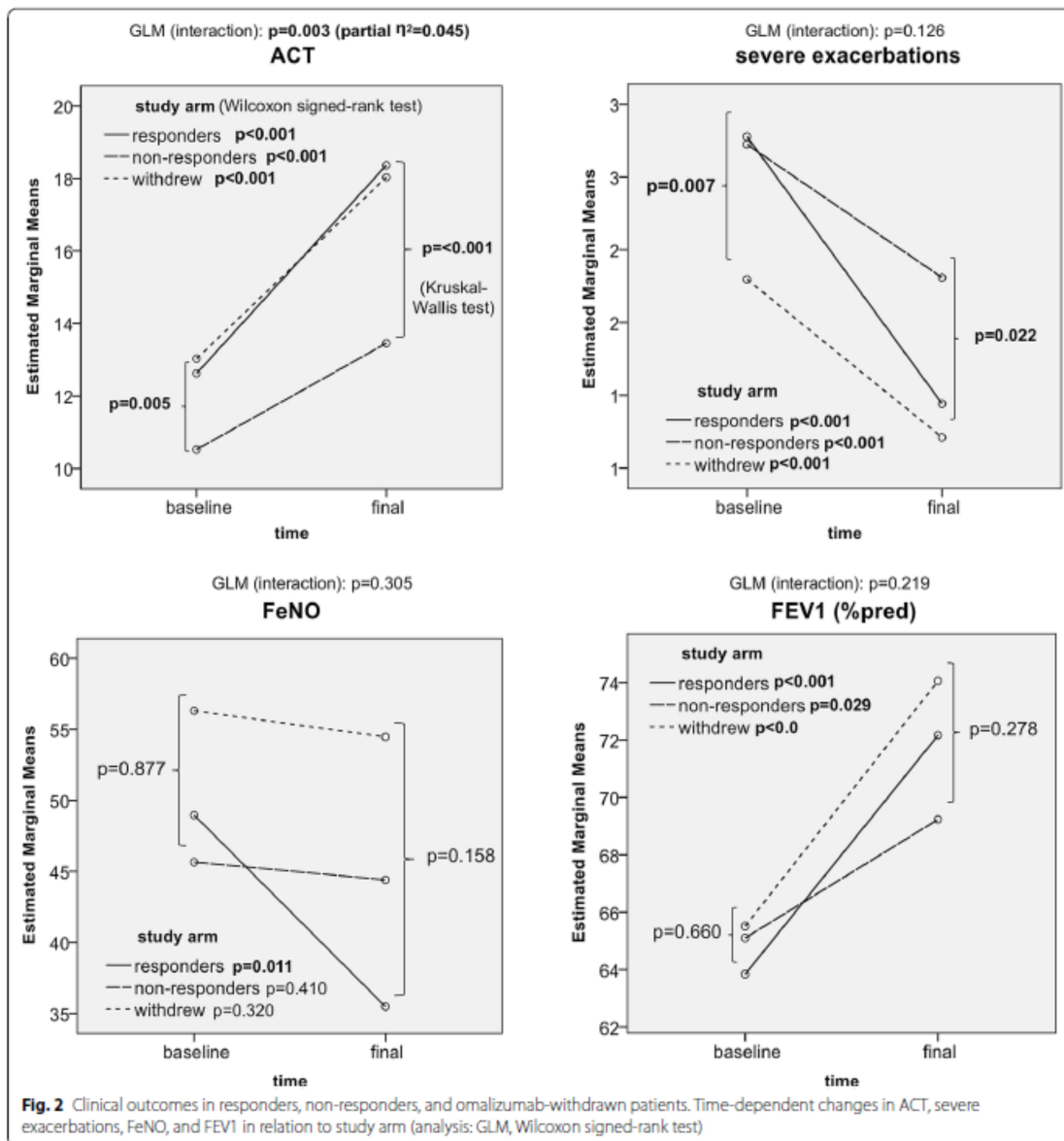
Severe	2.55	3.80	2.	2.	2.78	4.5	2.	2.	2.88	2.5	2.	2.	1.80	2.20	1.	2.	0.	
exacerbation			00	00		5	00	00		1	00	00			00	00	00	
s (n/year)																	7	
Systemic	201/7				119/73.				40/83.				42/60.				0.	
corticosteroid	2.0%				9%				3%				0%				01	
ds (n/%)																	5	
Prednisone	13.84	14.19	10	15	13.76	16.	8.	15	15.38	14.	10	15	12.62	6.99	10	11	0.	
(mg/day)			.0	.0		03	00	.0		17	.0	.0			.0	.0	38	
			0	0				0			0	0			0	0	7	
Fi	FeNO (ppb)	40.81	46.97	26	29	35.188	36.	24	27	43.606	40.	34	31	52.72	67.5	32	38	0.
na		9512	0804			52459	61			06061	703				561		15	
l		2	55				57				147				867		8	
							92				45				4			
							1											
ACT (points)	17.45	5.14	18	8.	18.36	4.7	19	7.	13.45	5.2	12	9.	18.03	4.78	18	8.	<0	
			.0	00		4	.0	00		2	.5	00			.0	00	.0	
			0				0				0				0		01	
FEV1	72.14	21.89	73	29	72.163	22.	71	29	69.234	17.	66	24	74.05	23.8	76	31	0.	
(%pred)	4444	7477			39869	12			04255	963			71428	071	.5		27	
	44	12				09				989			6	27			8	
						16				06								
						96												
Severe	1.03	2.64	0.	1.	0.94	2.5	0.	1.	1.81	3.8	1.	2.	.70	1.37	0.	1.	0.	
exacerbation			00	00		9	00	00		8	00	00			00	00	02	
s (n/year)																	2	
Systemic	121/4				68/42.2				27/56.				26/37.				0.	
corticosteroid	3.4%				%				3%				1%				10	
ds (n/%)																	9	
Prednisone	10.40	12.63	5.	6.	9.07	11.	5.	18	16.78	18.	10	15	7.23	4.19	8.	5.	0.	
(mg/day)			00	00		41	00	.0		06	.0	.0			50	00	00	
								0			0	0					8	

Analysis: Kruskal-Wallis test, Chi-square test.

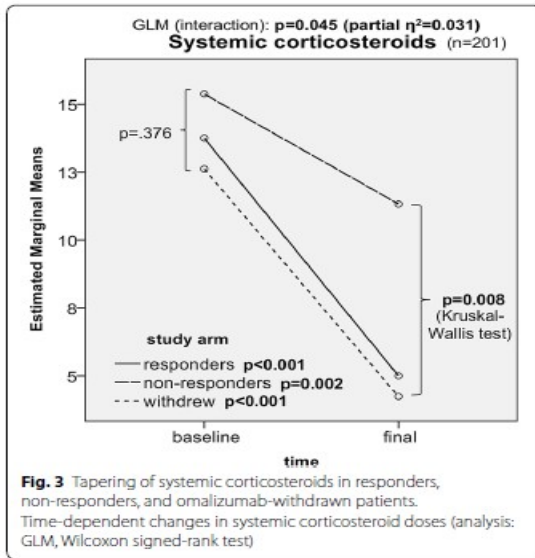
Všechny měřené parametry [skóre ACT, počet závažných exacerbací za rok, FENO, FEV1 (%NH) a dávka SCS] se zlepšily do konce 1. roku léčby u responderů, ale také u non – responderů i u pacientů s ukončenou léčbou (kromě FeNO).

Analýza vzájemné interakce měřených parametřů (ACT, FeNO, FEV 1 a redukce SCS) v čase mezi jednotlivými skupinami ukázala významnější rozdíly jen u skóre ACT a u redukce SCS (tab.č. 6 a obr. č. 4). Byl zaznamenán také významný pokles počtu pacientů užívajících systémové steroidy ve všech skupinách. Nejvýznamnější pokles byl pozorován ve skupině responderů (od 73,9% do 42,2%); 42,3% pacientů užívajících trvale systémové steroidy před zahájením léčby je mohlo zcela vysadit a pouze u pěti pacientů musela být zahájena léba SCS během léčby omalizumabem de novo ($p < 0,001$) (obr. č. 5 a 6; tab.č.5).

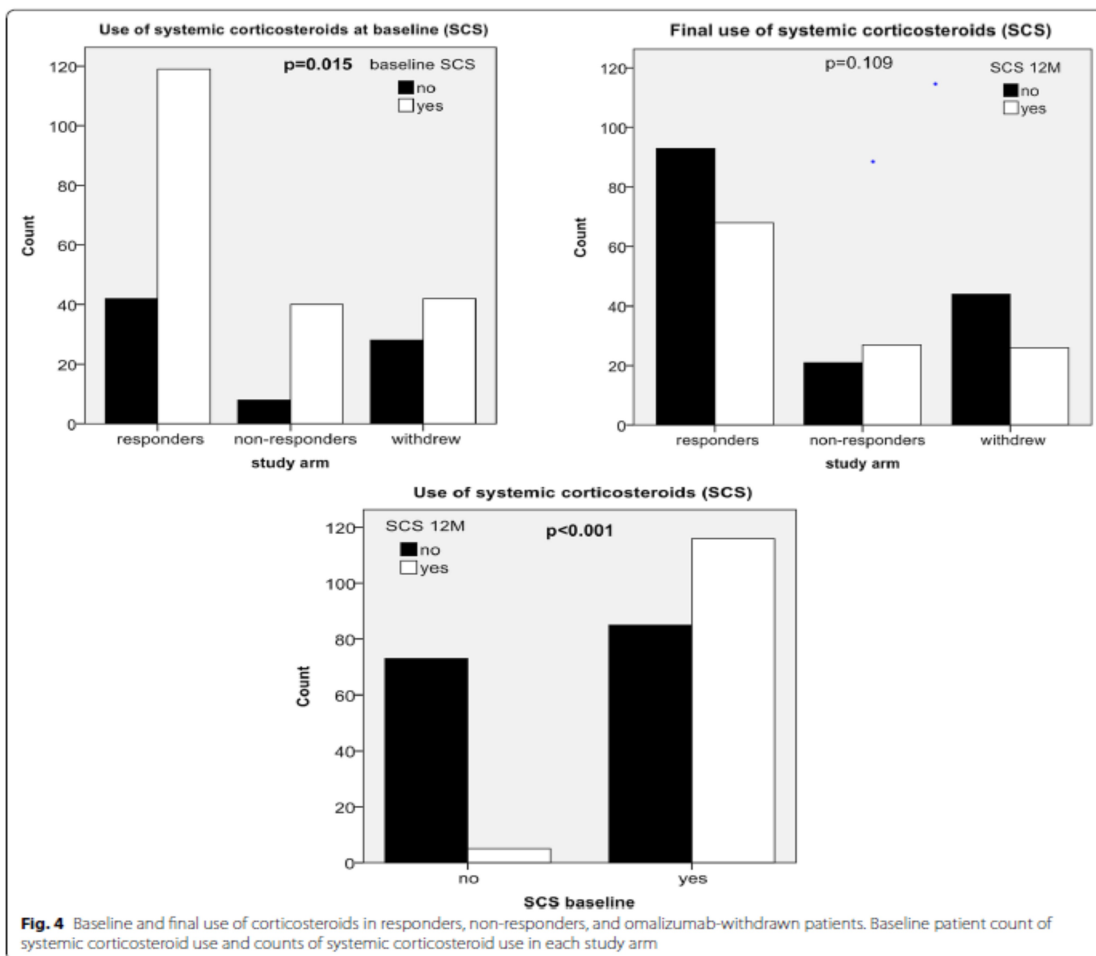
Obr. č. 4 Výsledky léčby u responderů, non – responderů a pacientů s předčasně ukončenou léčbou



Obr. č. 5 Snížení dávek systémových steroidů u responderů, non-responderů a pacientů s ukončenou léčbou



Obr. č. 6 Dávky systémových steroidů před léčbou a v roce léčby u responderů, non-responderů a pacientů s předčasně ukončenou léčbou.



Diskuze k hodnocení účinnosti léčby omalizumabem v ČR:

Jak již bylo uvedeno v předchozí části, v ČR existuje síť center pro diagnostiku a léčbu těžkého astmatu (tzv. NCTA) [35], jen v těchto centrech smí být indikována biologická léčba včetně podávání omalizumabu [1,183]. Tento velmi pečlivý přístup k léčbě jistě přispívá k vysokému počtu responderů (dle GETE) v registru eXpeRience (88,9%) [189] oproti datům v podobných registrech v jiných zemích (69,9%) [190], současně tato skutečnost mohla ovlivnit i výsledky v naší studii. V práci kolegů z plicní kliniky ve FN Plzeň, na které jsme participovali sdílením dat od našich pacientů, byla analyzována podskupina pacientů z České republiky s těžkým alergickým astmatem léčených omalizumabem zadaných v registru eXpeRience [189]. Registr eXperience byl navržen tak, aby sbíral celosvětově data o reálné efektivitě a také vedlejších účincích omalizumabu u pacientů s těžkým alergickým astmatem pod nedostatečnou kontrolou. Tento mezinárodní registr tedy podává údaje o účinnosti léčby, demografii všech pacientů a bezpečnostním profilu omalizumabu po 24 měsících léčby [190,191]. Výchozí údaje o demografii i klinické charakteristiky pacientů z České republiky byly srovnatelné s celosvětovou populací pacientů v rámci tohoto registru. Podíl responderů v ČR (dle GETE) je mimořádně vysoký (88,9%). Výsledky práce jsou v souladu s jinými pracemi, bylo potvrzeno, že aditivní terapie omalizumabem nejen zlepšuje kontrolu astmatu, ale i plicní funkce, redukuje spotřebu SKS a také počet prodělaných těžkých exacerbací, navíc snižuje množství spotřebované zdravotní péče a také počet zameškaných pracovních dnů u pacientů s těžkým astmatem [191]. Hodnocení GETE je praktický, jednoduchý a současně účinný nástroj k hodnocení dlouhodobé úspěšnosti terapie omalizumabem v ČR. Omalizumab také pozitivně ovlivňuje farmakoekonomické ukazatele, snižuje přímé a nepřímé náklady na zdravotní péči a také celkové sociálněekonomické zatížení péče o těžké alergické astma pod nedostatečnou kontrolou v ČR. [189].

V naší analýze pacientů z registru CAR jsme potvrdili podobný, ale o trochu nižší výsledek v počtu responderů (dle GETE) v 16. týdnu po zahájení léčby (82,8%). Nicméně léčebné výsledky byly velmi dobré ve všech skupinách pacientů (i u non - responderů a pacientů s předčasně ukončenou léčbou). Základní charakteristiky pacientů ve třech skupinách (responderi, non - responderi a pacienti s předčasně ukončenou léčbou) se významně nelišily z hlediska pohlaví, věku, hmotnosti i celkového IgE nebo dávky omalizumabu. Všechny měřené parametry [skóre ACT, počet závažných exacerbací za rok, FENO, FEV1 (%NH) a dávka SCS] se zlepšily do konce 1. roku léčby u responderů, ale také u non – responderů i u pacientů s ukončenou léčbou (kromě FENO). Byl zaznamenán také významný pokles počtu pacientů užívajících systémové steroidy ve všech skupinách. (obr. č.5 a č.6, tab.č.5).

Na těchto velmi dobrých výsledcích se jistě podílí práce a péče odborníků v jednotlivých pracovištích NCTA, dále by výsledky mohly být ovlivněny tím, že všechny skupiny pacientů byly léčeny omalizumabem nejméně 16. týdnů (neresponderi), 12. měsíců (responderi) nebo určitou dobu mezi 16. týdnem a jedním rokem (pacienti s předčasně ukončenou léčbou). Výsledky mohou být ale ovlivněny i nestejným počtem pacientů v jednotlivých skupinách. K určitému zkreslení výsledků mohlo dále dojít u responderů a pacientů s předčasně ukončenou léčbou, protože tito pacienti jsou vlastně podskupinou responderů, navíc u 14 z nich (20%) byla léčba ukončena pro stabilizaci a zlepšení celkového stavu. Další důvody předčasného ukončení byly rozličné, ale žádný z nich nebyl horšení stavu onemocnění. Ačkoli Namazy ve svých studiích [192,193] prokázal, že užívání omalizumabu v těhotenství je bezpečné, přesto bylo ve všech centrech preferováno léčbu v těhotenství po předchozí vzájemné dohodě s pacientkami ukončit. Výsledky nebyly ovlivněny faktem, že neresponderi měli původně poněkud těžší onemocnění (tab. č. 5).

ZÁVĚRY K HODNOCENÍ ÚČINNOSTI LÉČBY OMALIZUMABEM V ČR:

V naší práci jsme potvrdili dosavadní nálezy a výsledky četných studií, že aditivní terapie omalizumabem je vysoce efektivní nástroj k léčbě pacientů s těžkým astmatem alergické etiologie. Léčba zlepšuje plicní funkce, kontrolu astmatu, snižuje užívání SKS a počet těžkých exacerbací po 1 roce užívání bez ohledu na to, kdy v průběhu roku pacienti ukončili léčbu.

4.2.2 Závislost výsledků léčby omalizumabem na konkrétním alergologickém profilu jednotlivých pacientů.

CÍL PRÁCE

Analýzovali jsme závislost výsledků léčby omalizumabem na senzibilizaci na různé celoroční aeroalergeny nebo jejich kombinace. Hlavním cílem studie bylo otestovat hypotézu, zda mohou jednotlivé konkrétní alergologické profily vést při stejné léčbě k různým léčebným výsledkům.

SOUBOR PACIENTŮ A DESIGN STUDIE

Analýzovali jsme stejný soubor 279 pacientů jako v první části, kde bylo k dispozici dostatek dat o senzibilizaci a výsledcích léčby. Design studie byl shodný jako v první části - multicentrická, neintervenci, post-hoc analýza dat pacientů s těžkým refrakterním astmatem.

METODY

U všech pacientů zařazených ve studii bylo provedeno alergologické vyšetření buď ve formě kožních testů nebo/a vyšetření specifických IgE protilátek (semikvantitativní hodnocení) na celoroční i sezónní alergeny, u všech pacientů v souboru byla vyšetřena senzibilizace na roztoče, plísně a zvířata (pes, kočka). Srovnávali jsme polysenzibilizované pacienty s monosenzibilizovanými na jednotlivé alergeny nebo částečně polysenzibilizované pacienty (kombinace jednotlivých alergenů, ale maximálně 2 celoročních). Skupina polysenzibilizovaných pacientů představovala pacienty současně senzibilizované nejméně na 3 celoroční alergeny, tj. na roztoče, plísně a psy nebo kočky. (tab. č. 6)
Výsledky u kožních testů byly hodnoceny jako pozitivní, pokud byl průměr kožního zduření ≥ 3 mm [194], u specifických IgE byla jako pozitivní brána hodnota $\geq 0,35$ IU/ml. V práci nebyla rozlišována síla pozitivivity, z důvodu nedostatečného počtu pacientů v jednotlivých skupinách s prokázanou stejnou alergií.

Tab.č. 6 – počty pacientů senzibilizovaných konkrétním alergenem či jejich kombinace

Table 1 Sensitization characteristics (per-protocol analysis)

Sensitization	Whole sample		Responders		Non-responders		Withdrawn		p
	n	%	n	%	N	%	n	%	
n	279	100.0	161	57.7	48	17.2	70	25.1	
Monosensitization <i>Alternaria</i>	3	1.1	2	1.2	1	2.1	0	0.0	0.249
Monosensitization <i>Aspergillus</i>	12	4.3	6	3.7	1	2.1	5	7.1	
Cats and dogs	22	7.9	14	8.8	4	8.3	4	5.7	
Molds, cats, and dogs	14	5.0	8	5.0	3	6.3	3	4.3	
Molds	24	8.6	12	7.5	4	8.3	8	11.4	
Mites, cats, and dogs	51	18.3	31	19.3	11	22.9	9	12.9	
Mites and molds	32	11.5	14	8.7	4	8.3	14	20.0	
Mites	70	25.1	37	23.0	16	33.3	17	24.3	
Mites, molds, cats, and dogs	51	18.3	37	23.0	4	8.3	10	14.3	
Polysensitization	51	18.3	37	23.0	4	8.3	10	14.3	0.043
Non-polysensitization	228	81.7	124	77.0	44	91.7	60	85.7	

Analysis: Chi squared test

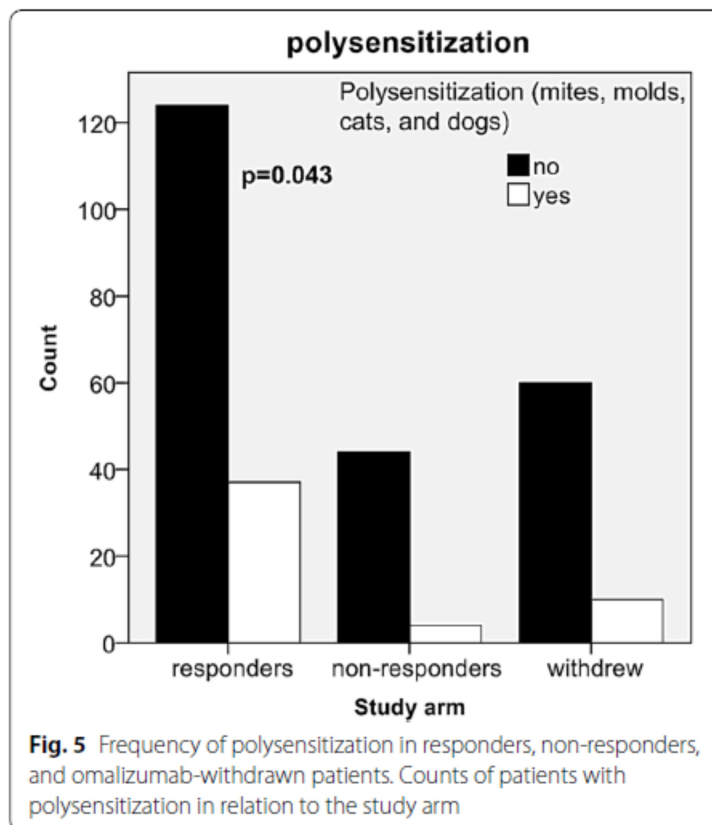
STATISTICKÉ ANALÝZY

Byly použity stejné statistické metody jako v první části práce.

VÝSLEDKY SENZIBILIZACE

Nenašli jsme žádné významné rozdíly v počtu senzibilizovaných na konkrétní celoroční alergený nebo jejich kombinace mezi všemi studijními skupinami (hodnoceno buď semikvantitativně nebo dichotomně, $p = 0,249$), s výjimkou skupiny polysensibilizovaných - současně senzibilizovaných k nejméně 3 testovaným celoročním alergenům, tj. roztoče (*Dermatofagoides pteronyssinus* a/nebo *D. Farinae*), jednotlivé plísně *Aspergillus* spp., *Alternaria* spp. nebo jejich kombinace a kočky nebo psi. Tato skupina byla označena jako polysenzibilizovaní. Nejvyšší podíl (72,5%) všech polysenzibilizovaných byl ze skupiny responderů (23% responderů, $p = 0,043$) (obr. č. 7 a tabulka č. 6).

Obr. č. 7 Počty polysenzibilizovaných u responderů, non-responderů a pacientů s předčasně ukončenou léčbou



Žádný významný rozdíl nebyl pozorován ve věku, hmotnosti, hodnotě celkového IgE nebo v dávce omalizumabu mezi polysenzibilizovanými a nepolysenzibilizovanými respondery (tabulka č. 7).

Tab.č. 7 Klinické charakteristiky senzibilizovaných pacientů**Table 3** Polysensitization

Characteristic	No polysensitization				Polysensitization				p
	Mean/n/%	SD	Median	IQR	Mean/n/%	SD	Median	IQR	
General									
n (male/female)	124 (50/74)				37 (15/22)				0.981
Age (years)	53.36	10.94	52.00	17.00	51.62	12.68	52.00	18.00	0.546
Weight (kg)	77.64	17.23	75.00	24.50	80.27	17.88	80.00	27.00	0.385
Total IgE (IU/ml)	328.83	294.71	204.50	377.00	418.84	358.10	304.00	444.00	0.178
Omalizumab dose (mg/month)	483.87	247.80	450.00	300.00	419.59	240.74	300.00	300.00	0.109
Baseline									
FeNO (ppb)	51.26	50.23	38.00	48.00	50.14	42.93	38.00	59.00	0.891
ACT (points)	12.19	3.68	12.00	5.50	13.73	4.23	14.00	7.00	0.065
FEV1 (%pred)	63.61	18.65	66.50	24.00	63.49	16.83	61.00	15.00	0.576
Severe exacerbations (n/year)	2.98	4.89	2.00	3.00	2.08	3.14	1.00	1.00	0.080
Systemic corticosteroids (n%)	97 (78.2%)				22 (59.5%)				0.023
Prednisone (mg/day)	13.29	14.86	7.00	15.00	15.82	20.71	10.00	15.00	0.239
Final									
FeNO (ppb)	37.01	37.66	24.00	26.00	28.78	32.50	20.00	32.00	0.114
ACT (points)	18.63	4.81	20.00	7.00	17.53	4.48	17.00	7.50	0.159
FEV1 (%pred)	72.43	23.14	76.00	30.00	71.31	18.71	68.50	22.50	0.560
Severe exacerbations (n/year)	0.85	2.46	0.00	1.00	1.25	3.01	0.00	1.00	0.581
Systemic corticosteroids (n%)	54 (43.5%)				14 (20.6%)				0.537
Prednisone (mg/day)	7.94	8.95	5.00	8.00	13.43	17.87	5.00	5.00	0.308

Baseline and final characteristics of responders with regards to polysensitization (per protocol analysis, Wilcoxon signed-rank test, and Chi squared test)

Klinické charakteristiky polysenzibilizovaných pacientů byly nezávislé na intenzitě alergické reakce vyjádřené velikostí kožního zduření nebo hladiny specifických IgE protilátek na konkrétní alergeny. Nicméně zaznamenali jsme některé klinicky významné rozdíly. Polysenzibilizovaní pacienti ze skupiny responderů vykazovali nižší tendenci zlepšit skóre ACT (střední zlepšení o 6,41 bodů u nepolysenzibilizovaných vs. 3,64 bodů u polysenzibilizovaných, $p = 0,002$) a také nižší tendence ke snížení počtu exacerbací za rok (průměrné snížení o 2,15 exacerbací u nepolysenzibilizovaných vs. 0,81 exacerbací u polysenzibilizovaných, $p = 0,018$) ve srovnání s nepolysenzibilizovanými pacienty (obr. č. 10). Tyto rozdíly byly potvrzeny opakovaným měřením za použití obecného lineárního modelu pro opakovaná měření (GLM-RM) ($p = 0,001$, $\eta^2 = 0,066$ pro zlepšení skóre ACT a $p = 0,044$, $\eta^2 = 0,027$ pro redukci exacerbací) navzdory celkově minimálnímu rozdílu v hodnotách mezi těmito dvěma populacemi (obr. č. 8 a 9).

Obr.č. 8 Výsledky vybraných parametrů u polysenzibilizovaných a ostatních pacientů

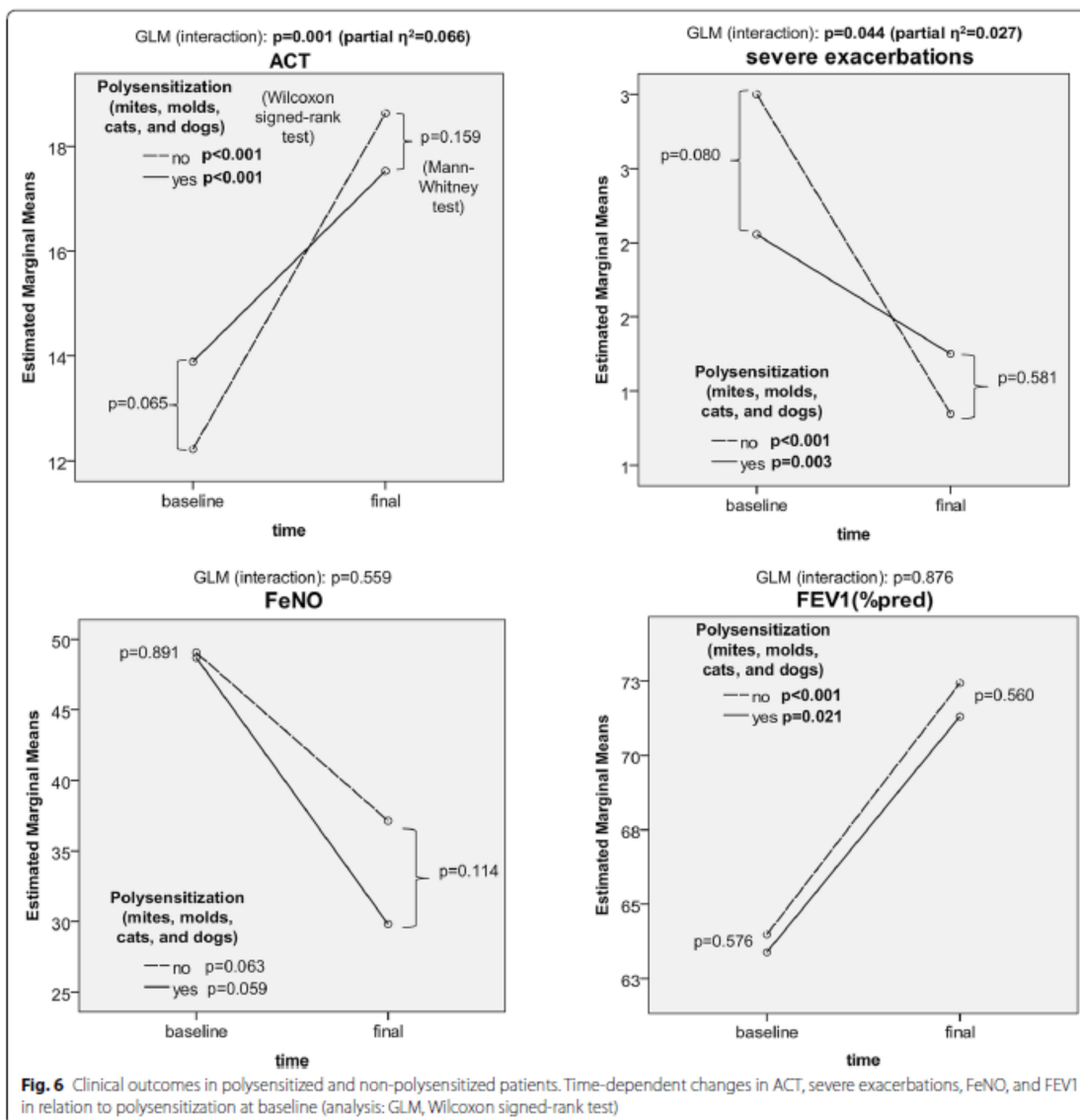
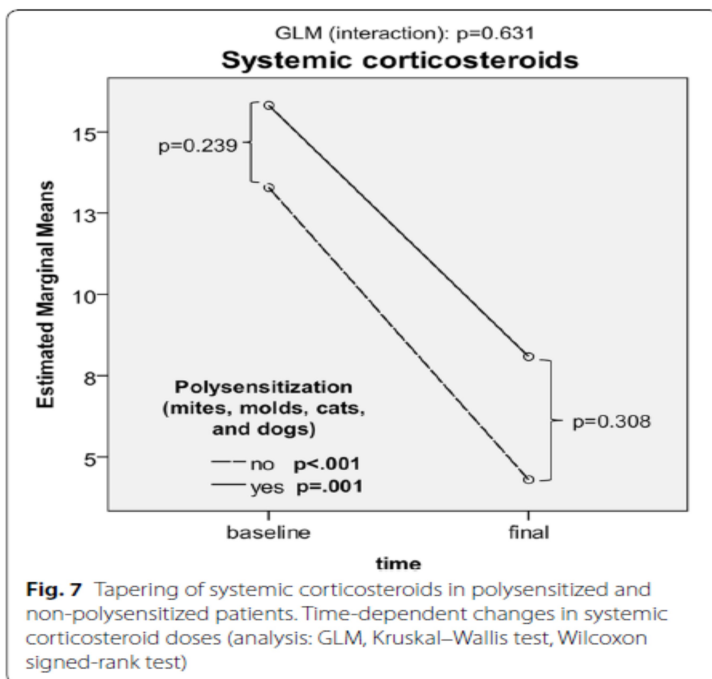


Fig. 6 Clinical outcomes in polysensitized and non-polysensitized patients. Time-dependent changes in ACT, severe exacerbations, FeNO, and FEV1 in relation to polysensitization at baseline (analysis: GLM, Wilcoxon signed-rank test)

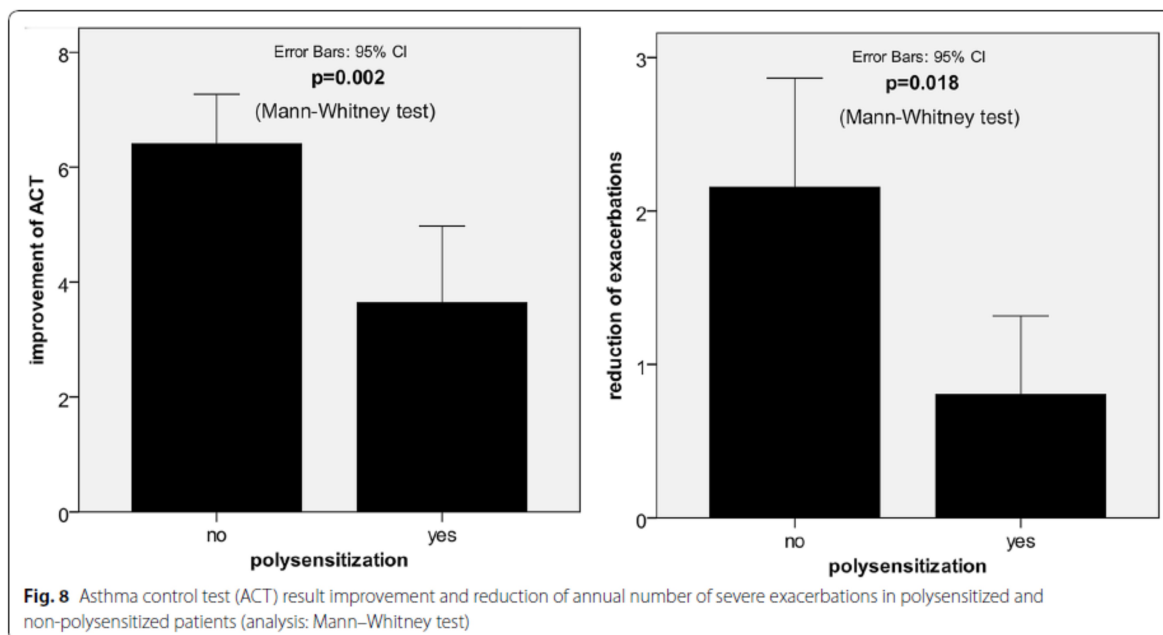
Obr. č. 9 Snížení dávky systémových steroidů v průběhu léčby u polysenzibilizovaných a ostatních pacientů.



Logistická regrese

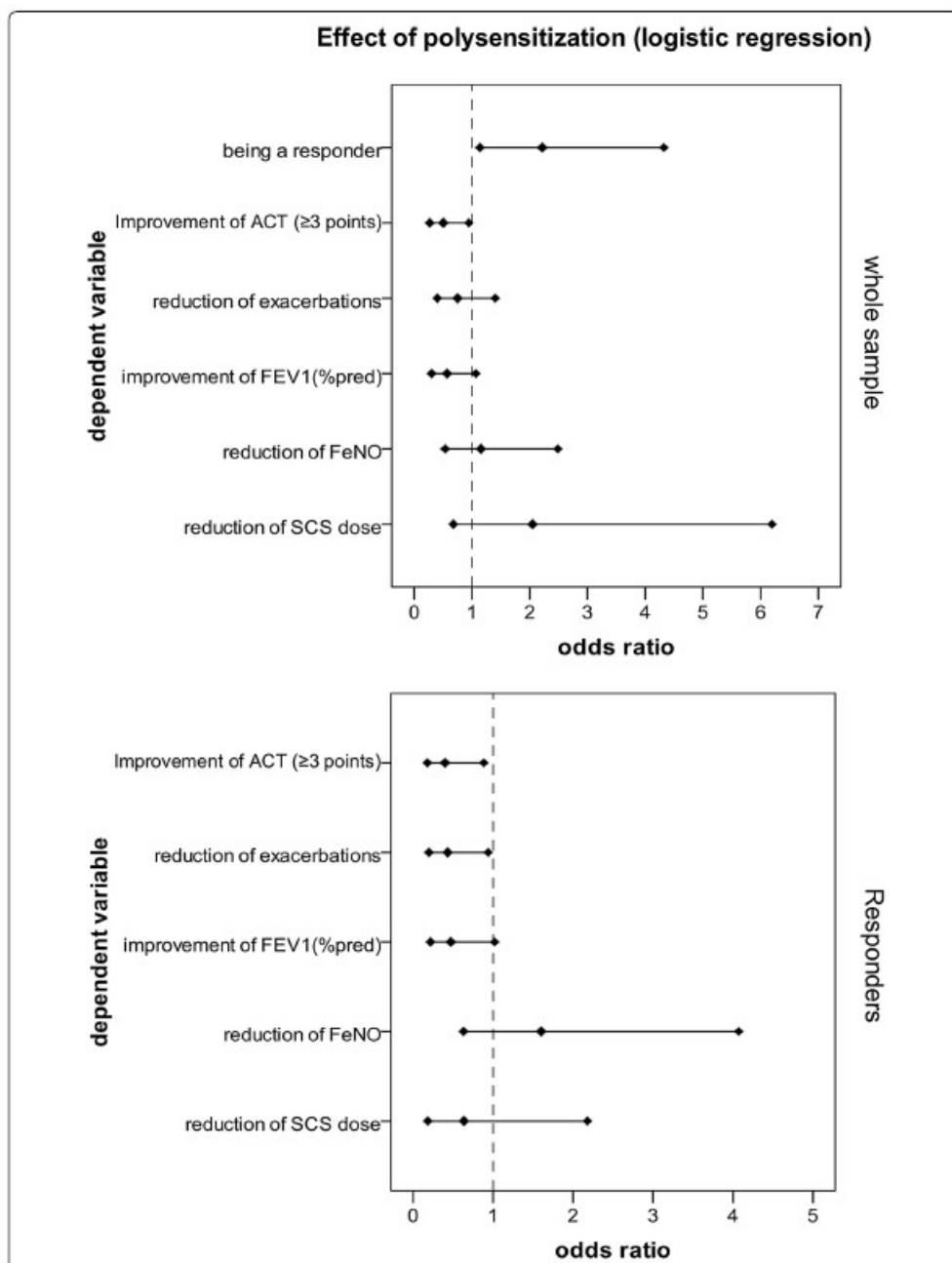
Provedli jsme pečlivou logistickou regresní analýzu vlivu polysenzibilizace na šanci reagovat jako responder, co se týče klinicky významného zlepšení skóre ACT (tj. ≥ 3 body), snížení počtu exacerbací (obr. č. 10), zlepšení hodnoty FEV1 (%NH), snížení FENO a snížení dávky systémových steroidů.

Obr. č. 10 Redukce počtu exacerbací a zlepšení skóre ACT u polysenzibilizovaných a ostatních pacientů.



V celé zkoumané populaci astmatiků byl zaznamenán významný pozitivní účinek polysenzibilizace na šanci reagovat jako responder (OR = 2,217, p = 0,02) a negativní vliv na možnost zlepšení skóre ACT (OR = 0,503, p = 0,032). Jinými slovy, polysenzibilizovaní pacienti vykazovali vyšší tendenci být responderem, ale nižší tendenci ke zlepšení skóre ACT ≥ 3 body než nepolysenzibilizovaní pacienti (obr. č. 11, tabulka č. 8).

Obr.č. 11 Porovnání výsledků léčby mezi respondery a kompletním souborem u polysenzibilizovaných pacientů



Podobné výsledky jsme získali v sub-analýze responderů. Polysenzibilizovaní respondeři vykazovali nižší tendenci ke zlepšení skóre ACT (OR = 0,398, p = 0,023) a redukcii exacerbací (OR = 0,431, p = 0,034) než nepolysenzibilizovaní pacienti.

Tab.č. 8 Výsledky léčby ve vybraných skupinách u polysenzibilizovaných pacientů

Table 4 Binary logistics regression (effect of polysensitization)

Sample	n	Dependent variable	OR	95% CI for OR		p
				Lower	Upper	
Whole sample	279	Being a responder	2.217	1.137	4.323	0.02
Whole sample	279	Improvement in ACT (≥ 3 points)	0.503	0.268	0.944	0.032
		Reduction in exacerbations	0.749	0.4	1.401	0.365
		Improvement in FEV1(%pred)	0.567	0.301	1.066	0.078
		Reduction in FeNO	1.155	0.536	2.486	0.713
All patients receiving SCS	201	Reduction in SCS dose	2.048	0.677	6.196	0.205
Responders	161	Improvement in ACT (≥ 3 points)	0.398	0.179	0.883	0.023
		Reduction of exacerbations	0.431	0.198	0.938	0.034
		Improvement in FEV1(%pred)	0.471	0.217	1.019	0.056
		Reduction in FeNO	1.601	0.63	4.072	0.323
All responders receiving SCS	119	Reduction in SCS dose	0.635	0.184	2.179	0.474

Forest plot and OR with regards to poly sensitization

DISKUZE

V této části práce jsme hodnotili četnost senzibilizace k jednotlivým alergenům nebo jejich kombinacím a závislost výsledků anti-IgE léčby na konkrétním alergologickém profilu jednotlivých pacientů. Polysenzibilizovaní pacienti vykazovali vyšší tendenci být responderem než nepolysenzibilizovaní pacienti a současně nižší tendenci ke zlepšení skóre příznaků ACT a snížení počtu exacerbací.

Existují silné důkazy o tom, že anti-IgE terapie má impozantní imuno-modulační účinky [195,197] a významné klinické účinky [89, 197], zejména snížení denní dávky SKS nebo dokonce jejich úplné vysazení a zlepšení kvality života, jak bylo dokumentováno v několika studiích z reálného prostředí [189, 198]. Existují také vzácné zprávy o potlačování alergické reaktivity [199,200, 201,202] nebo omezení náchylnosti k virovým infekcím anti-IgE terapií [203]. Existují další práce, dokazující klinický přínos léčby. Prospektivní studie EXTRA řešená na základě biomarkerů navíc ukázala, že omalizumab může být účinnější u pacientů se zvýšeným počtem eozinofilů k krvi, hladiny sérového periostinu a zvýšenou hodnotou FENO [159]. Nicméně, tyto závěry nebyly potvrzeny v retrospektivní reálné analýze pacientů léčených omalizumabem, studii STELLAIR, která prokázala klinicky významný účinek bez ohledu na základní počet eosinofilů [204]. Podobné výsledky byly zaznamenány také v prospektivní observační studii PROSPERO, se závěrem, že účinek omalizumabu (redukce exacerbací, počtu hospitalizovaných a zlepšení skóre ACT) byl nezávislý na počáteční hodnotě eozinofilů i hodnotě FeNO [205]. Měli bychom si při tom být vědomi i nestability imunitních parametrů v periferní krvi v čase i u pacientů se stabilním astmatem [206].

Důkazy týkající se vlivu senzibilizačního profilu na výsledcích léčby omalizumabem jsou vzácné. V současné době je všeobecně akceptováno, že četnost senzibilizace na konkrétní alergen v populaci závisí na klimatu nebo vlivu životního prostředí; různé biologické charakteristiky kauzálního alergenu mohou určit různé klinické rysy výsledné alergie [207]. Existuje však jen několik studií, které upozorňují, že klinické charakteristiky

pacientů s astmatem mohou souviset s alergologickým profilem. Dřívější studie v Čínské populaci ukázala, že senzibilizace k domácímu prachu byla spojena se zvýšenou tíží astmatu [208]. Naproti tomu další studie ve Španělsku ukázala, že senzibilizace na různé alergenů nebyla spojena s významnými rozdíly v tíži a kontrole astmatu.

Nicméně, diagnostika a terapeutické přístupy se mírně liší podle individuální konkrétní senzibilizace [209]. Navíc v těchto pracech nebyla žádná zmínka o léčbě anti-IgE. V jedné ze studií [207] bylo prokázáno, že některé alergenů (zejména plísně, srst psů a koček, šváby a pyly Ambrozie) byly spojovány s těžším průběhem astmatu. Nám je dobře známé spojení těžkých forem astmatu se senzibilizací na plísně [210]. Pro účinnou komplexní léčbu pacientů s astmatem, včetně specifické alergenové imunoterapie [211], je velmi důležitá identifikace kauzálních alergenů, nicméně důležitost vlivu eliminace alergenů na průběh astmatu je stále předmětem zkoumání [212]. V naší práci jsme zkoumali mimo jiné senzibilizaci na roztoče, ne šváby, protože jejich zastoupení v senzibilizaci v ČR je minimální oproti jiným zemím (např. v USA).

Nezaznamenali jsme v podskupině monosenzibilizovaných nebo polysenzibilizovaných pacientů žádný významný rozdíl v léčebných výsledcích, pokud jde o počet responderů (tabulka č. 7) ani žádný rozdíl v tíži astmatu. Nicméně, polysenzibilizovaní pacienti (jak již zmíněno dříve) měli vyšší pravděpodobnost ($OR = 2,217$, $p = 0,02$) reagovat jako responder než všechny ostatní podskupiny nepolysenzibilizovaných pacientů. Naproti tomu měli nižší tendenci ke zvýšení skóre ACT ($OR = 0,503$, $p = 0,032$) oproti všem ostatním podskupinám ($OR = 0,398$, $p = 0,023$ v podskupině responderů) a ke snížení počtu exacerbací ($OR = 0,431$, $p = 0,034$ v podskupině responderů) ve srovnání s pacienty bez polysenzibilizace. Vysvětlením by mohla být tendence (i když nevýznamná) primárně vyššího skóre ACT a nižšího počtu závažných exacerbací u polysenzibilizovaných pacientů než u ostatních pacientů. Kromě toho mají tito pacienti také lepší klinický stav při zahájení léčby než nepolysenzibilizovaní pacienti (obr. č. 10). Na základě těchto výsledků se domníváme, že tito polysenzibilizovaní pacienti s astmatem mohou představovat jinou podskupinu alergických onemocnění, která může sdílet některé rysy s konceptem "Th2-Ultrahigh" navržené Petersem [213]. Nemáme však dostatek dat pro potvrzení této hypotézy. Existují zřejmě limitace naší práce. Za prvé je to malý počet pacientů s konkrétním alergickým profilem u některých alergenů, čímž dochází ke ztrátě statistické významnosti. Bohužel velký počet pacientů z počátečního poolu ($n = 389$) musel být vyloučen z hodnocení ($n = 110$, 28,3% všech zapsaných pacientů v registru) z důvodu neúplných dat v registru. Za druhé, část informací byla ztracena díky semikvantitativnímu hodnocení jednotlivých úrovní intenzity senzibilizace. Za třetí, nemohli jsme posuzovat rozdíly ve výsledcích léčby mezi pacienty citlivými na trvalé nebo sezónní alergenů (včetně plevelů), protože prakticky všichni pacienti byli současně alergičtí na nejméně jeden (ale většinou více) sezónní alergen a přinejmenším jeden (nebo více) trvalý alergen, což bylo nezbytným předpokladem pro zahájení léčby podle SPC pro omalizumab. Za čtvrté, existují některé protichůdné výsledky týkající se skóre ACT a počtu exacerbací před zahájením léčby u responderů; což mohlo být způsobeno pouze chybou při sběru dat. Nicméně, kvůli průzkumnému charakteru studie věříme, že je důležité zmínit všechna relevantní data ke zvýraznění potenciálních proměnných veličin pro budoucí konfirmační studie. V současné době nejsme schopni navrhnout jednoduché a jasné doporučení jak přistupovat k jednotlivým pacientům s konkrétním alergologickým profilem léčených omalizumabem. Raději jsme se zaměřili na hledání potenciálních proměnných a parametrů, které by mohly být v budoucnu použity jako možné biomarkery pro odhad vývoje onemocnění a také možných výsledků léčby. Konečně kvůli observační povaze studie, jsme nemohli použít randomizaci a kontrolní placebo skupinu.

ZÁVĚR

Dle našeho povědomí, je naše studie první na světě, která poskytuje údaje o vlivu senzibilizace konkrétními alergeny nebo jejich kombinací na výsledky léčby těžkého alergického astmatu u pacientů léčených omalizumabem. Domníváme se, že mezi skupinami pacientů existují některé biologické rozdíly, zejména co se týče polysenzibilizovaných. Tyto rozdíly mohou vést k objektivním rozdílům v účinku léčby (snížení počtu těžkých exacerbací) a k rozdílnému subjektivnímu vnímání onemocnění (zlepšení skóre ACT). Zjistili jsme, že polysenzibilizovaní pacienti vykazují vyšší tendenci být respondeři než nepolysenzibilizovaní pacienti, ale nižší tendenci ke zlepšení skóre ACT a redukci počtu exacerbací. Domníváme se, že tito polysenzibilizovaní pacienti s astmatem mohou představovat samostatnou podskupinu jednotlivců s různými alergickými chorobami s odlišnými klinickými vlastnostmi. K potvrzení této hypotézy budou zapotřebí další data z prospektivních studií.

4.2.3. Přínos vyšetřování periostinu při výběru cílené terapie u pacientů s těžkým refrakterním astmatem

Toto téma je zpracováno v práci: Novosad J, Krcmova I, Bartos V, Drahosova M, Vanik P, Ruzickova O, Terl M, Krejssek J. Effect of omalizumab therapy and chronic rhinosinusitis presence on serum periostin levels in asthma patients, a pilot study. [173]. (Sérové hladiny periostinu u astmatických pacientů ve vztahu k terapii omalizumabem a přítomnosti chronické rhinosinuitidy s nosními polypy). Práce byla publikována v r. 2020 Na této práci jsme se podíleli jako spoluautoři, hlavním autorem je MUDr. Jakub Novosad, Ph.D. z FN Hradec Králové,

Sérový periostin je jedním z biomarkerů type- 2 high zánětlivé cesty bronchiálního astmatu (viz předchozí kapitoly). Víme, že hladina periostinu je ovlivněna léčbou systémovými (SKS) a/nebo inhalačními kortikosteroidy (IKS), kdy dochází k jejímu snížení, nemáme však téměř žádné povědomí o změnách hladin sérového periostinu, např. v reakci na léčbu omalizumabem nebo ev. v přítomnosti chronické rhinosinuitidy s nosními polypy (CRSwNP).

CÍL PRÁCE:

Zhodnocení vlivu klinicky významných parametrů na hladiny periostinu u pacientů s astmatem.

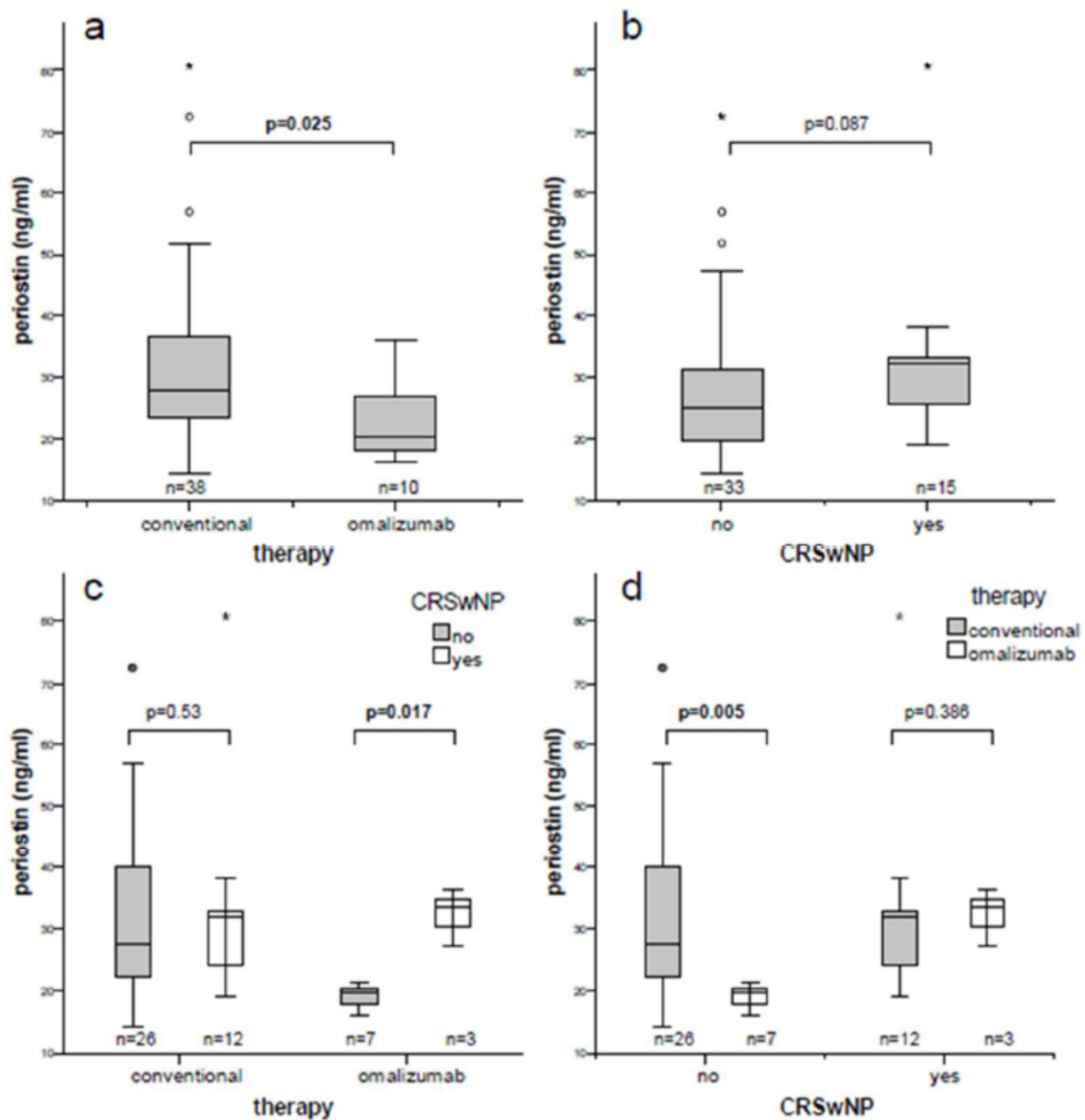
METODY STANOVENÍ

Pilotní, průřezová observační studie k posouzení hladin periostinu v séru u 48 pacientů s astmatem (38 léčených obvyklou terapií zahrnující ICS a 10 léčených ICS a omalizumabem jako aditivní terapie) s přihlédnutím k otstaním parametrům astmatu - komorbiditám a jiným biomarkerům Th2 high fenotypu astmatu [celkový počet IgE, FeNO, absolutní a relativní počet eozinofilů]. Ke stanovení hladiny sérového periostinu byla užitá metoda ELISA. Ve skupině pacientů léčených omalizumabem jsme analyzovali jen počáteční hladinu celkových IgE, důvodem byl známý fakt, že omalizumab vytváří malé, biologicky neaktivní komplexy s molekulami IgE [214].

VÝSLEDKY:

Ve skupině pacientů léčených omalizumabem byly naměřené nižší hladiny periostinu v séru oproti pacientům s běžnou léčbou ($p = 0,025$) (obr. č. 12 a), mezi skupinou pacientů s přítomností nebo nepřítomností chronické rhinosinuitidy s nosními polypy (CRSwNP) nebyl naopak v hladinách periostinu patrný žádný celkový rozdíl ($p = 0,087$) (obr. č. 12 b). Významné snížení hladin periostinu bylo potvrzeno u pacientů bez přítomnosti CRSwNP pouze v podskupině léčených omalizumabem ($p = 0,017$) na rozdíl od pacientů léčených běžnou terapií (obr. č. 12 c) A opačně nižší hladiny sérového periostinu u pacientů léčených omalizumabem byly naměřené jen bez přítomnosti CRSwNP ($p = 0,005$), na rozdíl od pacientů, kde CRSwNP byla přítomna ($p = 0,386$) (obr. č. 12 d).

Obr. č. 12 Změny v produkci sérového periostinu v závislosti na terapii a přítomnosti chronické rhinosinuitidy s nosními polypy



DISKUZE:

První zmínka o periostinu pochází z r. 1993 [215], následně byl posáno jeho působení jednak při vývoji subepiteliální fibrózy [168] a také souvislost s Th2 typem zánětu u astmatu [167]. Více se začal měřit v širší praxi v r. 2011 [158], v této práci byly hodnoceny výsledky léby astmatu lebrizumabem, bylo zjištěno, že vysoká hladina periostinu je dobrý prediktivní marker efektu léby lebrizumabem. Boužel však metody měření periostinu u pacientů s astmatem nejsou standardizované a výsledky z různých studií nejsou snadno porovnatelné a nelze je jednoduše generalizovat [216]. Produkce periostinu pravděpodobně obsahuje informace ohledně remodelace průdušek a fibrózy plic [217], remodelace může zřejmě napomáhat mimo jiné k fixované obstrukci dýchacích cest [180,218].

Je známo, hladina periostinu může být ovlivněna přítomností komorbidit nebo druhem léby astmatu, např. na buněčné úrovni je jeho produkce ovlivněna kortikosteroidy [176]. V naší práci nás zajímalo, jak může ovlivnit hladinu periostinu druh léby (konvenční nebo biologická), dále komorbidity a také jejich vzájemná interakce.

Bylo zjištěno, že korelace periostinu s jinými biomarkery type-2 high zánětu v séru je slabá [219]. My jsme zjistili jen izolovanou pozitivní korelaci mezi periostinem a celkovými hladinami IgE u pacientů léčených konvenčně a pak již jen mezi periostinem a absolutním počtem (nebo v %) eozinofilů ve skupině pacientů bez přítomnosti nosní polypózy.

Ve shodě se závěry jedné z prací jsme zjistili významně snížené hladiny periostinu u pacientů léčených omalizumabem na rozdíl od těch léčených konvenčně [179], nicméně u jiných klinických charakteristik (např. komorbidit), jsme žádný významný rozdíl mezi těmito skupinami pacientů nezaznamenali, proto se domníváme, že omalizumab by mohl reálně snižovat produkci periostinu v plicní tkáni. Periostin takto povrzuje svoji odlišnou výpovědní hodnotu, protože se jako jediný biomarker typu 2 odlišoval mezi těmito dvěma skupinami pacientů.

V rámci posuzování interakce mezi způsobem léby a přítomností či nepřítomností chronické rhinosinuitidy s nosními polypy (CRSwNP) jsme zjistili, že při přítomnosti CRSwNP se hladina periostinu při léčbě omalizumabem nesnižuje, na rozdíl od pacientů bez přítomnosti CRSwNP, což odpovídá jedné ze studií [176] (viz obr. č. 12). Domníváme se, že alergičtí pacienti s CRSwNP by mohli představovat patogeneticky mírně odlišnou formu nemoci (ILC2-high zánětlivý fenotyp navzdory alergické anamnéze). Periostin zde zřejmě není produkován mechanismy typickými pro běžnou atopickou cestu, ale jinou cestou (například za pomoci IL-5). V této skupině pacientů léčba omalizumabem zřejmě příliš nezabírá, nicméně její určitý benefit byl prokázán i u těchto pacientů [93]. V naší studii jsme zjistili, že právě periostin má potenciál odhalit tuto konkrétní subpopulaci pacientů s těžkým astmatem. Limitací naší studie je jednak její průřezový design, ale hlavně malý počet vyšetřovaných pacientů, takže statistická síla výsledků je příliš nízká. Na druhou stranu však tato skutečnost může odhalit pouze klinicky významné výsledky.

ZÁVĚR

V naší práci jsme zjistili, že omalizumab snižuje hladinu periostinu, ale při přítomnosti chronické rhinosinuitidy s nosními polypy (CRSwNP) se hladina periostinu při léčbě omalizumabem nemění. Alergičtí pacienti s CRSwNP by mohli prezentovat poněkud patogeneticky lehce odlišnou formu nemoci. Léčba omalizumabem zde zřejmě účinkuje méně než u pacientů bez CRSwNP. Právě periostin má jako jediný biomarker eozinofilního zánětu potenciál odhalit tuto konkrétní subpopulaci pacientů s těžkým astmatem. Statistická síla výsledků je však vzhledem malému počtu pacientů slabá a interpretace výsledků problematická.

5. Závěry:

V naší práci jsme zhodnotili přínos české astmatologie k pokrokům v diagnostice a léčbě astmatu za poslední roky se zvláštním zaměřením na sledování efektu cílené terapie vybrané na podkladě fenotypizace pomocí imunologických biomarkerů.

Česká republika se stala prvou zemí na světě, kde vzniklo v r. 2015 národní doporučení, fenotypizující astma na základě spojitosti klinických projevů s bližšími charakteristikami zánětu, konkrétně přítomnosti eozinofilie a alergie, vyúsťující ve tři základní fenotypy: 1. eozinofilní alergické, 2. eozinofilní nealergické a 3. non-eozinofilní, nealergické astma.

Oproti ostatním zemím pečují o astmatiky v České Republice převážně respirační specialisté (pneumologové či alergologové), o těžké astmatiky pak výhradně tito specialisté, a kromě jistě většího procentuálního zastoupení správných diagnóz se můžeme chlubit i jednou z nejnižších úmrtností na astma v Evropě.

V ČR existuje síť center pro diagnostiku a léčbu těžkého astmatu (NCTA), umožňující sběr dat a hodnocení efektivity biologické léčby. V naší práci dokumentujeme vysokou úspěšnost biologické léčby, konkrétně u pacientů léčených omalizumabem je to 82,8% responderů, což je výrazně vyšší účinnost než u ostatních srovnatelných zemí. Analýzou dat z registru CAR jsme dále potvrdili dosavadní nálezy a výsledky četných studií, že aditivní terapie omalizumabem je vysoce efektivní nástroj k léčbě pacientů s těžkým astmatem alergické etiologie. Léčba zlepšuje plicní funkce, kontrolu astmatu, redukuje množství úlevové medikace, dochází ke snížení dávek až vysazení systémové kortikoterapie, redukcí počtu těžkých exacerbací po 1 roce užívání bez ohledu na to, kdy v průběhu roku pacienti ukončili léčbu.

Základními biomarkery s největším praktickým využitím při biologické léčbě těžkého astmatu nadále zůstávají celkové a specifické IgE a eozinofilie v periferní krvi.

Dle našeho povědomí, je naše studie první na světě, která poskytuje údaje o vlivu senzibilizace konkrétními alergeny nebo jejich kombinací na výsledky léčby těžkého alergického astmatu u pacientů léčených omalizumabem. Naše závěry sice neprokázaly rozdíly v četnosti zastoupení jednotlivých alergenů mezi respondery či non-respondery, nicméně mono- nebo oligosenzibilizovaní pacienti mají menší pravděpodobnost účinné léčby než polysenzibilizovaní pacienti, kteří mohou představovat odlišnou podskupinu alergických onemocnění. K potvrzení této hypotézy budou zapotřebí další data z prospektivních studií.

Sérový periostin se jeví být pomocným biomarkerem T2-high fenotypové cesty astmatu a chronické rhinosinuitidy s nosními polypy. Jeho hladina může být ovlivněna řadou proměnných a jeho stanovení zatím nebylo zařazeno do běžné praxe díky nedostatečné standardizaci jednotlivých vyšetření. V naší práci jsme prokázali, že omalizumab snižuje hladinu periostinu, ale při přítomnosti chronické rhinosinuitidy s nosními polypy (CRSwNP) se hladina periostinu při léčbě omalizumabem nesnižuje. Přestože interpretace výsledků je limitovaná vzhledem k malému množství vyšetřovaných pacientů, naše výsledky podporují názor, že alergičtí pacienti s CRSwNP mohou představovat patogeneticky odlišnou formu nemoci.

6. Seznam literatury

1. Teřl M, Čáp P, Dvořáková R, Kašák V, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. 1st ed. Geum 2015; s: 1-60. Společný doporučený postup ČPFS a ČSAKI, aktualizace 2016. Dostupné na: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. Dostupné na: [http://www.ginaasthma.org.\[cit.2018\]](http://www.ginaasthma.org.[cit.2018])
3. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma - present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:57–65.
4. Kolek V, Kašák V, Vašáková M. *Pneumologie.* 2. Vydání 2014. Maxdorf Praha; s.163-166
5. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, Barker CS, Yang YH, Donnelly S. Genomewide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci* 2007b;104:15858–63. doi:10.1073/pnas.0707413104.
6. Oxford Handbook of Respiratory Medicine PDF 2nd Edition Free Download. <https://www.allthingsmedicine.com/oxford-handbook-of-respiratory-medicine-pdf-2nd-edition/> (accessed January 26, 2019).
7. Teřl M, Rybníček O. Asthma bronchiale v příčinách a klinických obrazech. *Geum;* 2008; s:23
8. Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TKA. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010;464:1367–70. doi:10.1038/nature08900.
9. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, Huang C, Oliveria JP, O’Byrne PM. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:75–86.e8. doi:10.1016/j.jaci.2015.05.037.
10. Teřl M. Fenotypy astmatu, možnosti jejich léčby a biomarkery. *Farmakoter Revue* 2019; 4(2): 1-6
11. Katial KR, Bensch GW, Busse WW. Changing paradigms in the treatment of severe asthma: the role of biologic therapies. 2017 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5: S1–S14.
12. Crivellato E, Beltrami C alberto, Mallardi F, Ribatti D. Paul Ehrlich’s doctoral thesis: A milestone in the study of mast cells. *Br J Haematol* 2003;123:19–21. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04573.x.
13. Marichal T, Mesnil C, Bureau F. Homeostatic Eosinophils: Characteristics and Functions. *Front Med* 2017;4:101. doi:10.3389/fmed.2017.00101.
14. Akuthota P, Wang HB, Spencer LA, Weller PF. Immunoregulatory roles of eosinophils: A new look at a familiar cell. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1254–63. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03037.x.
15. Amin K, Janson C, Bystrom J. Role of Eosinophil Granulocytes in Allergic Airway Inflammation Endotypes. *Scand J Immunol* 2016. doi:10.1111/sji.12448.
16. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: Changing perspectives in health and disease. *Nat.Immunol.* 2013; 13:9–22. doi:10.1038/nri3341.
17. Park YM, Bochner BS. Eosinophil survival and apoptosis in health and disease. *Allergy, Asthma Immunol Res* 2010;2:87–101. doi:10.4168/aaair.2010.2.2.87.
18. Drake MG, Bivins-Smith ER, Proskocil BJ, Nie Z, Scott GD, Lee JJ, et al. Human and Mouse eosinophils have antiviral activity against parainfluenza virus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;55:387–94. doi:10.1165/rcmb.2015-0405OC.

19. Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, Heffler E, Canonica GW. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: Evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016;16:186–200. doi:10.1097/ACI.0000000000000251.
20. Humbles AA, Lloyd CM, McMillan SJ, Friend DS, Xanthou G, McKenna EE. A Critical Role for Eosinophils in Allergic Airways Remodeling. *Science* (80-) 2004;305:1776–9. doi:10.1126/science.1100283.
21. Huber HL, Koessler KK. The pathology of bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1922;30:689–760. doi:10.1001/archinte.1922.00110120002001.
22. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007. doi:10.1164/rccm.200701-085OC.
23. Shah H, Ignacio A, McCoy KD, Harris NL. The emerging role of eosinophils in mucosal homeostasis. *Mucosal Immunol* 2020;13:574-583, doi: 10.1038/s41385-020-0281-y.
24. Farache Trajano L, Smart N. Immunomodulation for optimal cardiac regeneration : insights from comparative analyses. *Npj Regen Med* 2021; 6:1-11. doi:10.1038/s41536-021-00118-2.
25. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008. doi:10.1038/nri2254.
26. Bennich HH, Ishizaka K, Johansson SGO, Rowe DS, Stanworth DR, Terry WD. Immunoglobulin E, A new class of human immunoglobulin. *Bull World Health Organ* 1968;38:151–2.
27. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of Asthma with Serum IgE Levels and Skin-Test Reactivity to Allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271–7. doi:10.1056/NEJM198902023200502.
28. Oettgen HC. Fifty years later: Emerging functions of IgE antibodies in host defense, Immune regulation, and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1631–45. doi:10.1016/j.jaci.2016.04.009.
29. Platts-Mills TAE, Heymann PW, Commins SP, Woodfolk JA. The discovery of IgE 50 Years later. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2016;116:179–82. doi:10.1016/j.anai.2016.01.003.
30. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S73-80. doi:10.1016/j.jaci.2009.11.017
31. Takatsu K, Kikuchi Y, Takahashi T, Honjo T, Matsumoto M, Harada N. Interleukin 5, a T-cell-derived B- cell differentiation factor also induces cytotoxic T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:4234–8. doi:10.1021/bi960773t.
32. Stephenson L. Monoclonal Antibody Therapy for Asthma. *Clin Pulm Med* 2017;24:250–7. doi:10.1097/CPM.0000000000000234.
33. Novosad J, Krčmová I. Biologická léčba eozinofilních fenotypů těžkého bronchiálního astmatu. *Studia pneumologica et phthiseologica* 2018; (4): 122-133.
34. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1001–8. doi:10.1164/ajrccm.160.3.9812110.
35. Sedlák V, Chlumský J, Teřl M, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížně léčitelného bronchiálního astmatu, 2011. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>
36. Teřl M. Pohled na astma prizmatem eozinofilie a alergie. *Alergie* 11,4:247-255,2009.
37. Marklund B, Tunsäter A, Bengtsson C. *Fam Pract*. How often is the diagnosis bronchial asthma correct? 1999 Apr;16(2):112-6. doi: 10.1093/fampra/16.2.112.PMID: 10381014

38. LindenSmith J, Morrison D, Deveau C, Hernandez P. Overdiagnosis of asthma in the community. *Can Respir J* 2004;11:111–6. doi:10.1155/2004/276493.
39. Teřl M, Sedlák V, Čáp P, et al. Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy* 2017;72:1279–1287.
40. Koblížek V, Chlumský J, Zindr V, et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN. Dostupné z: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>
41. Kašák V. Syndrom přesahu astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci – ACOS. *Stud Pneumol Phtiseol* 2014; 74(4): 124-128.
42. Sano H, Tomita K, Sano A, Saeki S, Nishikawa Y, Nishiyama O. Accuracy of objective Tests for diagnosing adult asthma in symptomatic patients: A systematic literature review and hierarchical Bayesian latent-class meta-analysis. *Allergol Int* 2018. doi:10.1016/j.alit.2018.08.013.
43. Vydrová J. Vyšetření uměleckého hlasu. *Foniatrie – hlas*. 1. vyd. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2011. 2011, s. 91-99. ISBN: 978-80-7311-116-8.
44. Panzner P, Špičák V, Seberová E, et al. ARIA – alergická rýma a její vztah k astmatu. *Alergie* 2012; 14(1): 47-50.
45. Čáp P. Současný pohled na diagnostický význam vydechovaného oxidu dusnatého. *Acta Med* 2018;7:92.
46. Krčmová I, Novosad J, Sedlák V Biologická léčba u těžkého astmatu. *Postgraduální medicína* 2019; 21(4):354-364.
47. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218–224.
48. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:315e323.
49. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, Ross K, Bhakta NR, Cardet JC. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:302– 13. doi:10.1164/rccm.201602-0419OC.
50. Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, Niven RM, Mansur A, Bucknall C, et al. Statistical cluster analysis of the british thoracic society severe refractory asthma registry: Clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One* 2014;9:e102987. doi:10.1371/journal.pone.0102987.
51. Lefaudeaux D, De Meulder B, Loza MJ, Peffer N, Rowe A, Baribaud F. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1797–807. doi:10.1016/j.jaci.2016.08.048.
52. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *EurRespirJ* 2015;46:1308–21. doi:10.1183/13993003.00779-2015.
53. Wilson SJ, Ward JA, Sousa AR, Corfield J, Bansal AT, De Meulder B. Severe asthma Exists despite suppressed tissue inflammation: Findings of the U-BIOPRED study. *Eur Respir J* 2016;48:1307–19. doi:10.1183/13993003.01129-2016.
54. Teřl M, Pohunek P, Bystroň J et al. Four seasons of Czech ashma study: asthma characteristics and management reality in the Czech Republic, *Journal of Asthma*, DOI: 10.1080/02770903. 2019. 19082.
55. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM. Interleukin 17–producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat* 2005;6:1123–32. doi:10.1038/ni1254.

56. Cosmi L, Liotta F, Annunziato F. Th17 regulating lower airway disease. *Curr Opin Allergy Clin* 2016;16:1–6. doi:10.1097/ACI.0000000000000227.
57. Medrek SK, Parulekar AD, Hanania NA. Predictive Biomarkers for Asthma Therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017. doi:10.1007/s11882-017-0739-5.
58. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Reviews Immunology* 2018;18:454–466.
59. Little SA, Chalmers GW, Thomson NC, MacLeod KJ, McSharry C. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax* 2000;55:232–4. doi:10.1136/thorax.55.3.232.
60. Szeffler SJ, Wenzel S, Brown R, Erzurum SC, Fahy J V., Hamilton RG, et al. Asthma outcomes: Biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2012a. doi:10.1016/j.jaci.2011.12.979.
61. Berry M, Hargadon B, Morgan A, Shelley M, Richter J, Shaw D. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: Evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005. doi:10.1183/09031936.05.00132404.
62. Ledford DK. Asthma in the elderly. In: Akdis CA, Agache I. *Global Atlas of Asthma*. Zurich: EAACI, 2013. p. 60–64.
63. Czarnecka K, Chapman KR. The clinical impact of single inhaler therapy in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(7):1006–13.
64. Kašák V. Asthma bronchiale. In: Kolek V, Kašák V, Vašáková M. *Pneumologie*. Praha: Maxdorf; 2014. p. 157–183.
65. Nelson HS, Carr W, Nathan R, Portnoy, JM. Update on the safety of long-acting beta-agonists in combination with inhaled corticosteroids for the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Jan;102(1):11-5. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60101-9
66. Kašák V. Jak a kdy ukončit dlouhodobou léčbu astmatu dospělých. *Alergie*. 2012;14(2): 102–6.
67. Pohunek P. Can we treat airway remodeling? *Paediatr Respir Rev*. 2006;7(Suppl 1):S108–109.
68. Hashimoto S, Bel EH. Current treatment of severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(5):693–705.
69. Tashkin DP, Murray HE, Skeans M, Murray RP. Skin Manifestations of Inhaled Corticosteroids in COPD Patients. *Chest* 2004;126:1123–33. doi:10.1016/S0012-3692(15)31287-3.
70. Singanayagam A, Chalmers JD, Hill AT. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia: evidence for and against the proposed association. *QJM* 2010;103:379–85. doi:10.1093/qjmed/hcq023.
71. Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:48–59. doi:10.1016/j.jaci.2011.11.006.
72. Brinke ten A, Zwinderman AH, Sterk PJ. „Refractory“ eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):601–5.
73. Marek J, Josef P. *Farmakoterapie vnitřních nemocí - 3. zcela přepracované a doplněné vydání - Knihy Google*. 3rd ed. Praha: Grada; 2010.
74. Rodrigo GJ. Anticholinergics for asthma: A long history. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 117 2018. doi:10.1097/ACI.0000000000000408.
75. Bjermer L, Diamant Z. Complementary therapy in asthma: inhaled corticosteroids and what? *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(1): 46–51.
76. Peters-Golden M, Henderson WR Jr. Leukotrienes. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1841–54.

77. Ducharme F, John Rees P, Thomas S. Review: Adding antileukotrienes to inhaled corticosteroids reduces exacerbations in symptomatic chronic asthma. *ACP J Club* May-Jun 2002;136(3):99. doi: 10.7326/acpj-2002-136-3-099
78. Spooner CH, Spooner GR, Rowe BH. Mast-cell stabilising agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD002307;2003.
79. Ruzickova Kirchnerova O, Terl M, Mirka H, Baxa J, Hrabe V. Complex treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in asthmatic patient including anti-IgE therapy – A case report. *Eur Respir J* 2012;40.
80. Chládková J. Podpurná léčba. In: Petřů V et al. *Dětská alergologie*. Praha: Mladá fronta; 2012. p. 156–164.
81. Neumannová K, Zatloukal J, Koblížek V. Doporučený postup plicní rehabilitace. Online: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>[cit. 2014]
82. Thomson NC, Bicknell S, Chaudhuri R. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012. doi:10.1097/ACI.0b013e32835335ca.
83. Castro M, Rubin AS, Laviolette M; AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of Bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(2):116–24.
84. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma task force report ERS/ATS guidelines on severe asthma executive summary. *Eur Respir J*. 2014;43:343–73.
85. Bezzi M, Solidoro P, Patella V. Bronchial thermoplasty in severe asthma: food for thoughts. *Minerva Med*. 2014;105(3 Suppl 2):7–13.
86. Thomson NC, Bicknell S, Chaudhuri R. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012. doi:10.1097/ACI.0b013e32835335ca.
87. Hořejší V, Bartůňková J, Brdička T, Špišek R. *Základy imunologie*. Triton, 6. aktualizované vydání, 2017; s. 297.
88. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2015. Dostupné na: <http://www.ginaasthma.org>. [cit.2015]
89. Kuhl K, Hanania NA. Targeting IgE in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:1–5.
90. Domingo C. Overlapping Effects of New Monoclonal Antibodies for Severe Asthma. *Drugs* 2017;77:1769–87. doi:10.1007/s40265-017-0810-5.
91. Ruzickova-Kirchnerova O, Molackova P, Terl M, Vanik P, Panzner P. 10 Year evaluation of patients with severe uncontrolled allergic asthma treated with Omalizumab. *Clin. Probl.*, vol. 52, European Respiratory Society; 2018, p. PA658. doi:10.1183/13993003.congress-2018.PA658.
92. Domingo C, Pomares X, Navarro A, Rudi N, Sogo A, Dávila I. Omalizumab is equally effective in persistent allergic oral corticosteroiddependent asthma caused by either seasonal or perennial allergens: a pilot study. *Int J Mol Sci*. 2017;18:521.
93. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(1): 110-6.e1.
94. Teach SJ, Gill MA, Togias A et al. Preseasonal treatment with ether omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(6): 1476 – 1485.
95. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012; 83(6): 520-528.
96. Papathanassiou E, Loukides S, Bakakos P. Severe asthma: anti-IgE or anti-IL-5? *Eur Clin Respir J* 016;3:31813. doi:10.3402/ecrj.v3.31813.

97. Ortega H, Chupp G, Bardin P, Bourdin A, Garcia G, Hartley B. The role of mepolizumab in atopic and nonatopic severe asthma with persistent eosinophilia. *Eur Respir J* 2014. doi:10.1183/09031936.00220413.
98. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651–9. doi:10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
99. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, Ortega H, Bates S, Bleecker ER. Biomarkers for Severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1509–18. doi:10.1016/j.jaci.2017.10.005.
100. Ruzickova-Kirchnerova O, Malkusova I, Terl M, Panzner P, Kunschrova J. Nasal mucosa biopsy in severe asthma patients as a tool for the prediction of the inflammatory changes in lower airways. <https://www.ers-education.org/events/internationalcongress/Barcelona-2010>, (accessed February 9, 2019).
101. Chand N, Harrison JE, Rooney S, Pillar J, Jakubicki R, Nolan K. Anti-IL-5 monoclonal antibody inhibits allergic late phase bronchial eosinophilia in guinea pigs: a therapeutic approach. *Eur J Pharmacol* 1992;211:121–3. doi:10.1016/0014-2999(92)90273-7.
102. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *NEJM Org N Engl J Med* 2014;13:1189–97. doi:10.1056/NEJMoa1403291.
103. Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, Albers FC, Price RG, Yancey SW. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2016. doi:10.1111/all.12914.
104. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the Spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med* 2013. doi:10.1038/nm.3300.
105. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest* 2016;150:789–98. doi:10.1016/j.chest.2016.03.032.
106. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1125–32. doi:10.1164/rccm.201103-0396OC.
107. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355–66. doi:10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
108. Sahota J, Robinson DS. Update on new biologics for intractable eosinophilic asthma: Impact of reslizumab. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1173–81. doi:10.2147/DDDT.S109489.
109. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor α mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1344–53. doi:10.1016/j.jaci.2010.04.004.
110. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1086–96. doi:10.1016/j.jaci.2013.05.020.

111. Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor α antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1237–44. doi:10.1016/j.jaci.2010.04.005.
112. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: A phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014;2:878–90. doi:10.1016/S2213-2600(14)70201-2.
113. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448–58. doi:10.1056/NEJMoa1703501.
114. Pelaia C, Vatrella A, Bruni A, Terracciano R, Pelaia G. Benralizumab in the treatment of severe asthma: Design, development and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:619–28. doi:10.2147/DDDT.S155307.
115. Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P, Xu X. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin* 2017; 33:1605–13. doi:10.1080/03007995.2017.1347091.
116. Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *An Allergy, Asthma Immunol* 2018;120:504– 511.e4. doi:10.1016/j.anai.2018.01.030.
117. Casale TB. Biologics and biomarkers for asthma, urticaria, and nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2017. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.006.
118. Parulekar AD, Kao CC, Diamant Z, Hanania NA. Targeting the interleukin-4 and interleukin-13 pathways in severe asthma: Current knowledge and future needs. *Curr Opin Pulm Med* 2018. doi:10.1097/MCP.0000000000000436.
119. Staton TL, Choy DF, Arron JR. Biomarkers in the clinical development of asthma therapies. *Biomark Med* 2016. doi:10.2217/bmm.15.116.
120. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J. Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Brodalumab, a Human Anti-IL-17 Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Asthma n.d. doi:10.1164/rccm.201212-2318OC.
121. Kortekaas Krohn I, Shikhagaie MM, Golebski K, Bernink JH, Breynaert C, Creyns B. Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: Clinical implications. *Allergy* 2017. doi:10.1111/all.13340.
122. Caruso M, Morjaria J, Emma R, Amaradio MD, Polosa R. Biologic agents for severe asthma patients: clinical perspectives and implications. *Intern Emerg Med* 2018. doi:10.1007/s11739-017-1773-y.
123. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011. doi:10.1016/j.jaci.2010.11.037.
124. Perečinský S, Varga M, Petrovičová J, Ragač O, Perečinská K, Jančová A, et al.: Different clinical effect of several types of airborne allergens on the severity of bronchial hyperreactivity. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129: 674–679.
125. Sheehan WJ, Phipatanakul W: Indoor allergen exposure and asthma outcomes. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28: 772- 777.
126. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM: A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414–1422.

127. Snapper CM, Finkelman FD, Paul WE. Regulation of IgG1 and IgE Production by Interleukin 4. *Immunol Rev* 1988; 102:51–75. doi:10.1111/j.1600-065X.1988.tb00741.x.
128. Bacharier, Leonard D, Geha, Raif S. Molecular mechanisms of IgE regulation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:547–58.
129. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S73-80. doi:10.1016/j.jaci.2009.11.017.
130. Soto-Quiros M, Avila L, Platts-Mills TA, Hunt JF, Erdman DD, Carper H, Murphy DD: High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic Children infected with rhinovirus. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1499–1505.
131. Resch Y, Michel S, Kabesch M, Lupinek C, Valenta R, Vrtala S: Different IgE recognition of mite allergen components in asthmatic and nonasthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1083–1091.
132. Weghofer M, Grote M, Resch Y, Casset A, Kneidinger M, Kopec J: Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol* 2013; 190: 3059–3067.
133. Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S: Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 541–549.
134. Asarnej A, Hamsten C, Wadén K, Lupinek C, Andersson N, Kull I.: Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: a BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 813–821.
135. Sharpe RA, Bearman N, Thornton CR, Husk K, Osborne NJ: Indoor fungal diversity and asthma: a meta-analysis and systematic review of risk factors. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 110–122.
136. Salo P, Arbes S, Sever M, Jaramillo R, Cohn R, London S: Exposure to *Alternaria alternata* in US homes is associated with asthma symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 892–898.
137. Black PN, Udy AA, Brodie SM: Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 2000; 55: 501– 504.
138. Rick EM, Woolnough K, Pashley CH, Wardlaw AJ: Allergic fungal airway disease. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; 26: 344–354.
139. Bush RK, Prochnau JJ: *Alternaria*-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 227– 234.
140. Kurup VP, Banerjee B, Murali PS, Greenberger PA, Krishnan M, Hari V, Fink JN: Immunodominant peptide epitopes of allergen, Asp f 1 from the fungus *Aspergillus fumigatus*. *Peptides* 1998; 19: 1469–1477.
141. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107–19. doi:10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
142. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804–13. doi:10.1016/S0140- 6736(06)69290-8.
143. Arron JR, Choy DF, Scheerens H, Matthews JG, et al. Noninvasive biomarkers that predict treatment benefit from biologic therapies in asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:S206–13. doi:10.1513/AnnalsATS.201303-047AW.
144. Little SA, Chalmers GW, Thomson NC, MacLeod KJ, McSharry C. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroid responsiveness in asthma. *Thorax* 2000;55:232–4. doi:10.1136/thorax.55.3.232.

145. Winkel P, Statland BE, Saunders AM, Osborn H, Kupperman H. Within-day physiologic variation of leukocyte types in healthy subjects as assayed by two automated leukocyte differential analyzers. *Am J Clin Pathol* 1981;75:693–700. doi:10.1093/ajcp/75.5.693.
146. Ulrik CS. Peripheral eosinophil counts as a marker of disease activity in intrinsic and Extrinsic asthma. *Clin Exp Allergy* 1995;25:820–7. doi:10.1111/j.1365-2222.1995.tb00024.x.
147. Wempe JB, Tammeling EP, Koëter GH, Håkansson L, Venge P, Postma DS. Blood eosinophil numbers and activity during 24 hours: Effects of treatment with budesonide and bambuterol. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:757–65. doi:10.1016/0091-6749(92)90099-N.
148. Evans PM, O'Connor BJ, Fuller RW, Barnes PJ, Fan Chung K. Effect of inhaled corticosteroids on peripheral blood eosinophil counts and density profiles in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:643–50. doi:10.1016/0091-6749(93)90270-P.
149. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJM, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FE NO and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax* 2015;70:115–20. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-205634.
150. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet (London, England)* 1999;353:2213–4. doi:10.1016/S0140-6736(99)01813-9.
151. Nair P, O'Byrne PM. Measuring Eosinophils to Make Treatment Decisions in Asthma. *Chest* 2016;150:485–7. doi:10.1016/j.chest.2016.07.009.
152. Hastie AT, Moore WC, Li H, Rector BM, Ortega VE, Pascual RM. Biomarker surrogates Do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:72–80. doi:10.1016/j.jaci.2013.03.044.
153. Mukherjee M, Nair P. Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy? *Lancet Respir Med* 2015;3:824–5. doi:10.1016/S2213-2600(15)00419-1.
154. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: A UK cohort study. *Lancet Respir Med* 2015;3:849–58. doi:10.1016/S2213-2600(15)00367-7.
155. Silkoff PE, Lent AM, Busacker AA, Katial RK, Balzar S, Strand M. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1249–55. doi:10.1016/j.jaci.2005.09.029.
156. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G. Exhaled nitric oxide: A predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:453–9. doi:10.1164/rccm.200411-1498OC.
157. Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:259–62. doi:10.1016/j.jaci.2005.11.010.
158. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey M V., Arron JR. Lebrikizumab Treatment in Adults with Asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088–98. doi:10.1056/nejmoa1106469.
159. Hanania NA, Wenzel S, Roseñ K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: An analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:804– 11. doi:10.1164/rccm.201208-1414OC.
160. Malinovsky A, Fonseca JA, Jacinto T, Alving K, Janson C. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:821–827.e5. doi:10.1016/j.jaci.2013.06.007.
161. Gao J, Wu F. Association between fractional exhaled nitric oxide, sputum induction and peripheral blood eosinophil in uncontrolled asthma. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2018;14. doi:10.1186/s13223-018-0248-7.

162. Karrasch S, Linde K, Rücker G, Sommer H, Karsch-Völk M, Kleijnen J. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: A systematic review. *Thorax* 2017;72:109–16. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208704.
163. Mansur AH, Srivastava S, Sahal A. Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma; dominated by FeNO as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function. *Respir Med* 2018;143:31–8. doi:10.1016/j.rmed.2018.08.005.
164. Novosad J, Bartoš V, Drahošová M, Sedlák V, Krejsek J, Krčmová I. Periostin – nový slibný biologický znak bronchiálního astmatu a idiopatické plicní fibrózy Periostin-a novel promising biomarker of bronchial asthma and idiopathic pulmonary fibrosis. *Alergie* 2013;3:185–94.
165. Conway SJ, Izuhara K, Kudo Y, Litvin J, Markwald R, Ouyang G. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease. *Cell Mol Life Sci* 2014;71:1279–88. doi:10.1007/s00018-013-1494-y.
166. Izuhara K, Ohta SS, Ono J. Using Periostin as a Biomarker in the Treatment of Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:491–8. doi:10.4168/aaair.2016.8.6.491.
167. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:388–95.
168. Takayama G, Arima K, Kanaji T, Toda S, Tanaka H, Shoji S. Periostin: A novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:98–104. doi:10.1016/j.jaci.2006.02.046.
169. Li W, Gao P, Zhi Y, Xu W, Wu Y, Yin J. Periostin: its role in asthma and its potential as a diagnostic or therapeutic target. *Respir Res* 2015;16:57. doi:10.1186/s12931-015-0218-2.
170. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:647–54. doi:10.1016/j.jaci.2012.06.025.
171. Novosad J, Krčmová I, Bartoš V, Drahošová M, Vaník P, Růžičková-Kirchnerová O, et al. Serum periostin levels in asthma patients in relation to omalizumab therapy and presence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Postepy Dermatologii i Alergologii*, 2020, 37(2)
172. Asano T, Kanemitsu Y, Takemura M, Yokota M, Fukumitsu K, Takeda N. Serum Periostin as a Biomarker for Comorbid Chronic Rhinosinusitis in Patients with Asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:667–75. doi:10.1513/AnnalsATS.201609-720OC.
173. Kou K, Okawa T, Yamaguchi Y, Ono J, Inoue Y, Kohno M. Periostin levels correlate with disease severity and chronicity in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2014;171:283–91. doi:10.1111/bjd.12943.
174. Kim M-AA, Kyung Yoon M, Lee Y-SS, Izuhara K, Ohta S, Ono J. Clinical implication of the serum periostin level for differentiating phenotypes of NSAID hypersensitivity. *Allergol Int* 2016;65:492–4. doi:10.1016/j.alit.2016.04.013.
175. Kimura H, Konno S, Makita H, Taniguchi N, Kimura H, Goudarzi H. Serum periostin is associated with body mass index and allergic rhinitis in healthy and asthmatic subjects. *Allergol Int* 2018;67:357–63. doi:10.1016/j.alit.2017.11.006.
176. Shoda T, Futamura K, Kobayashi F, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A. Cell type-dependent effects of corticosteroid on periostin production by primary human tissue cells. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2013. doi:10.1111/all.12240.
177. Tajiri T, Matsumoto H, Gon Y, Ito R, Hashimoto S, Izuhara K. Utility of serum periostin and free IgE levels in evaluating responsiveness to omalizumab in patients with severe asthma. *Allergy* 2016;71:1472–9. doi:10.1111/all.12922.

178. Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Effect of treatment with inhaled corticosteroid on Serum Periostin levels in asthma. *Respirology* 2016;21:297–303. doi:10.1111/resp.12687.
179. Caminati M, Gatti D, Dama A, Lorenzetti L, Senna G. Serum periostin during Omalizumab therapy in asthma: a tool for patient selection and treatment evaluation. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2017;119:460–2. doi:10.1016/j.anai.2017.08.004.
180. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T. Increased Periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:305–12. doi:10.1016/j.jaci.2013.04.050.
181. Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, Kerr S, Woodruff PG, Hou L. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- β activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14170–5. doi:10.1073/pnas.1009426107.
182. Pavlidis S, Takahashi K, Kwong FNK, Xie J, Hoda U, Sun K. “T2-high” in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J* 2019;53:1800938. doi:10.1183/13993003.00938-2018.
183. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, update 2020. Dostupné na: <http://www.ginaasthma.org>. [cit.2020]
184. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations—standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:59–99.
185. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA. Asthma control test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:549–56.
186. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319–38.
187. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602–15.
188. Lloyd A, Turk F, Leighton T, Canonica GW. Psychometric evaluation of global evaluation of treatment effectiveness: a tool to assess patients with moderate-to-severe allergic asthma. *J Med Econ*. 2007;10:285–96.
189. Kirchnerová OR, Valena T, Novosad J, Teřl M. Real-world effectiveness and safety of omalizumab in patients with uncontrolled severe allergic asthma from the Czech Republic. *Adv Dermatol Allergol*. 2019;36:34–43.
190. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRIence registry: the “real-world” effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013;107:1141–51.
191. Braunstahl G-J, Leo J, Thirlwell J, Peachey G, Maykut R. Uncontrolled persistent allergic asthma in practice: eXpeRIence registry baseline characteristics. *Curr Med Res Opin* 2011;27:761–7. doi:10.1185/03007995.2011.557717.
192. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM, Chen H, Carrigan G. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:407–12.
193. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:528–36.

194. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012;67:18–24.
195. Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2010;104:1608–17.
196. Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J.* 2016;47:304–19.
197. Ballow M, Akdis CA, Casale TB, Wardlaw AJ, Wenzel SE, Ballas Z. Immune response modifiers in the treatment of asthma: a PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:311–24.
198. Kuprys-Lipinska I, Majak P, Molinska J. Effectiveness of the Polish program for the treatment of severe allergic asthma with omalizumab: a single center experience. *BMC Pulm Med.* 2016;16:1–9.
199. Corren J, Shapiro G, Reimann J, Deniz Y, Wong D, Adelman D. Allergen skin tests and free IgE levels during reduction and cessation of omalizumab therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:506–11.
200. Ong YE, Menzies-Gow A, Barkans J, Benyahia F, Ou TT, Ying S. Anti-IgE (omalizumab) inhibits late-phase reactions and inflammatory cells after repeat skin allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:558–64.
201. Yalcin AD. An overview of the effects of anti-IgE therapies. *Med Sci Monit.* 2014;20:1691–9.
202. Varghese M, Lieberman P. The effects of repeat omalizumab administration on skin test positivity and the assessment of the safety of administration in patients with positive skin tests to mouse antigen. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28:320–3.
203. Teach SJ, Gill MA, Togias A et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(6): 1476 – 1485.
204. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J.* 2018;51:1702523.
205. Casale TB, Luskin AT, Busse W, Zeiger RS, Trzaskoma B, Yang M. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:156–64.
206. Shrestha Palikhe N, Bosonea A-M, Laratta C, et al. Stability of peripheral blood immune markers in patients with asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:30.
207. Lombardi C, Savi E, Ridolo E, Passalacqua G, Canonica GW. Is allergic sensitization relevant in severe asthma? Which allergens may be culprit? *World Allergy Organ J.* 2017;10:2.
208. Li J, Huang Y, Lin X, Zhao D, Tan G, Wu J. Influence of degree of specific allergic sensitivity on severity of rhinitis and asthma in Chinese allergic patients. *Respir Res.* 2011;12:95.
209. Domínguez-Ortega J, Quirce S, Delgado J, Dávila I, Martí-Guadaño E, Valero A. Diagnostic and therapeutic approaches in respiratory allergy are different depending on the profile of aeroallergen sensitisation. *Allergol Immunopathol.* 2014;42:11–8.
210. Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011. doi:10.1007/s11882-011-0217-4.

211. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma. *JAMA*. 2016;315:1715–25.
212. McIvor RA. Emerging therapeutic options for the treatment of patients with symptomatic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(265–271):e5.
213. Peters MC, Ringel L, Dyjack N, Herrin R, Woodruff PG, Rios C. A transcriptomic method to determine airway immune dysfunction in T2-high and T2-low asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:465–77.
214. Hamilton RG, Marcotte G V., Saini SS. Immunological methods for quantifying free and total serum IgE levels in allergy patients receiving Omalizumab (Xolair) therapy. *J Immunol Methods* 2005;303:81–91. doi:10.1016/J.JIM.2005.06.008.
215. Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K, Amann E. Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I. *Biochem J* 1993. doi:10.1042/bj2940271.
216. Arron JR, Izuhara K. Asthma biomarkers: What constitutes a “gold standard”? *Thorax* 2015. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206069.
217. Uchida M, Shiraishi H, Ohta S, Arima K, Taniguchi K, Suzuki S. Periostin, a matricellular protein, plays a role in the induction of chemokines in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012. doi:10.1165/rcmb.2011-0115OC.
218. Takahashi K, Meguro K, Kawashima H, Kashiwakuma D, Kagami S ichiro, Ohta S. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *J Asthma* 2018. doi:10.1080/02770903.2018.1455855.
219. Fingleton J, Braithwaite I, Travers J, Bowles D, Strik R, Siebers R. Serum periostin in obstructive airways Disease. *Eur Respir J* 2016. doi:10.1183/13993003.01384-2015.

7. Seznam obrázků, tabulek a schémat

OBRAZY

- číslo 1** Změny plicních objemů u CHOPN v klidu a při fyzické zátěži (volně převzato [40])
- číslo 2** Uvažovaný mechanismus účinku monoklonálních protilátek. IL – interleukin; IgE– imunoglobulin E; Th – T pomocné (helper) lymfocyty (převzato z [46])
- číslo 3** Multifunkční kombinovaná fenotypická klasifikace (převzato z [36])
- číslo 4** Výsledky léčby u responderů, non – responderů a pacientů s předčasně ukončenou léčbou
- číslo 5** Snížení dávek systémových steroidů u responderů, non-responderů a pacientů s ukončenou léčbou
- číslo 6** Dávky systémových steroidů před léčbou a v roce léčby u responderů, non- responderů a pacientů s předčasně ukončenou léčbou.
- číslo 7** Počty polysenzibilizovaných u responderů, non-responderů a pacientů s předčasně ukončenou léčbou
- číslo 8** Výsledky vybraných parametrů u polysenzibilizovaných a ostatních pacientů
- číslo 9** Snížení dávky systémových steroidů v průběhu léčby u polysenzibilizovaných a ostatních pacientů.
- číslo 10** Redukce počtu exacerbací a zlepšení skóre ACT u polysenzibilizovaných a ostatních pacientů.

číslo 11 Porovnání výsledků léčby mezi respondery a kompletním souborem u polysenzibilizovaných pacientů

číslo 12 Změny v produkci sérového periostinu v závislosti na terapii a přítomnosti chronické rhinosinusitidy s nosními polypy

TABULKY

číslo 1 Funkční vyšetření plic ve vztahu k diagnóze astma bronchiale

číslo 2 Bronchoskopie u diagnózy astma bronchiale

číslo 3 Multifunkční kombinovaná fenotypická klasifikace astmatu (převzato z [10])

číslo 4 Stupňovitá léčba astmatu (převzato z [1] volně podle [2])

číslo 5 Jednotlivé charakteristiky pacientů před zahájením a v roce hodnocení studie

číslo 6 Počty pacientů senzibilizovaných konkrétním alergenem či jejich kombinace

číslo 7 Klinické charakteristiky senzibilizovaných pacientů

číslo 8 Výsledky léčby ve vybraných skupinách u polysenzibilizovaných pacientů

SCHÉMATA

číslo 1 Základní mechanismy astmatického zánětu (převzato z [10], volně podle [11])

číslo 2 Diagnostika astmatu ve 3 krocích (převzato z [39])

číslo 3 Design studie

8. Publikační činnost autora

KNIHY

Spoluautor

Sedlák V., Vaník P. Využití ultrazvuku v pneumologii, nakladatelství Maxdorf; 2016.

ČLÁNKY

IMPAKTOVANÉ

Hlavní autor

Vaník P, Novosad J, Kirchnerová O, Krčmová I, Teřl M and Czech Anti-IgE Registry collaborators. Effect of individual allergen sensitization on omalizumab treatment outcomes in patients with severe allergic asthma determined using data from the Czech anti-IgE registry. *Allergy Asthma Clin Immunol* (2020) 16:81
<https://doi.org/10.1186/s13223-020-00479-1>

Spoluautor

Novosad J, Krčmova I, Bartos V, Drahosova M, Vanik, P, Ruzickova O, Terl M, Krejssek J. Serum periostin levels in asthma patients in relation to omalizumab therapy and presence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Postepy Dermatologii i Alergologii*, 2020, 37(2)

RECENZOVANÉ

Hlavní autor

Petr Vaník. Koincidence astma bronchiale, CHOPN a tracheobronchiální dyskinezy. NCTA na plicním oddělení Č. B. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL. 2010, roč 7., č. 2, s. 13-18. ISSN 1802-0518

P. Vaník, V. Šnorek, Z. Ryant. Porovnání výsledků využití EBUS v pneumologické diagnostice na našem oddělení v letech 2007-2008 a 2009-2010. Studia pneumologica a phthiaseologica 2011:2011, roč. 71, č. 4, s. doi:ISSN 1213-810X

Vaník P. Astmatický pacient: Spolupráce s alergologem z hlediska pneumologa. Alergie 2016;4: 233-237

Vaník P. Efekt komplexní léčby u pacienta s těžkým kortikodependentním astma bronchiale. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL, 13, 3: x-x, 2017.

Vanik P. Biologická léčbě těžkého alergického astma bronchiale. Farmakoter Revue 2019;4(6):1-4.

Spoluautor

Milan Teřl, Olga Růžičková-Kirchnerová, Petr Vaník, Tatiana Ferková, Marie Nováková, Kamil Kleňha. Těžké astma s mykotickou senzibilizací a systémová enzymoterapie, Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL. 2018, roč. 15, č. 1, s. 15-20. ISSN: 1802-0518.

POSTERY

P. Vanik, V Snorek, Z Ryant. Can additional endobronchial biopsy (EBB) reduce the number of aspirations needed in real-time ultrasound guided transbronchial needle aspiration (rt-EBUS-TBNA) in the diagnosis of sarcoidosis? Eur Respir J 2009; 34: Suppl. 53, 626

P. Vanik, V Snorek, Z Ryant. Comparison of conventional smear (CS) in cytological samples and cell block (CB) analysis obtained by real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (rt-EBUS-TBNA) in daily practice. Eur Respir J 2010; 36: Suppl. 54, 731

Ruzickova-Kirchnerova O, Molackova P, Terl M, Vanik P, Panzner P. 10 Year evaluation of patients with severe uncontrolled allergic asthma treated with Omalizumab. Clin. Probl., vol. 52, European Respiratory Society; 2018, p. PA658. doi:10.1183/13993003.congress-2018.PA658.