

Nové trendy v léčbě astmatu

MUDr. Tomáš Balner, doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.

Oddělení alergologie a klinické imunologie FN Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

Astma bronchiale je jedno z celosvětově se nejčastěji vyskytujících chronických zánětlivých onemocnění. V posledních letech došlo k významnému pokroku ve výzkumu astmatu, který přispěl k rozvoji nových a účinnějších terapeutických strategií. Autor předkládá aktuální přehled diagnostiky, léčby, péče a principu personalizované medicíny u astmatických pacientů.

Klíčová slova: asthma bronchiale, diagnostika, léčba.

New trends in asthma treatment

Bronchial asthma is one of the most commonly occurring chronic inflammatory single-molecule diseases worldwide. In recent years, there have been significant advances in asthma research that have contributed to the development of new and more effective therapeutic strategies. The author provides an up-to-date review of the diagnosis, treatment, care, and principles of personalized medicine in asthmatic patients.

Key words: bronchial asthma, diagnostics, treatment.

Úvod

Astma bronchiale je heterogenní onemocnění charakterizované chronickým zánětem a hyperaktivitou průdušek s jejich variabilní, často reverzibilní obstrukcí. Klinické projevy astmatu zahrnují epizody dušnosti, sípání, pískání na hrudníku, kašle nebo svíravého pocitu na hrudi. Tyto symptomy mohou být různě intenzivní a mohou se měnit v čase.

Celosvětová prevalence průduškového astmatu se odhaduje na 334 milionů lidí. Prevalence astmatu se značně liší mezi jednotlivými zeměmi; ve vyspělejších zemích je prevalence vyšší, což může být důsledkem různých environmentálních a genetických faktorů. V České republice trpí astmatem přibližně 8 % populace, což je v souladu s evropskými trendy. Díky kvalitní péči odborných specialistů je úmrtnost na astma v České republice velmi nízká, s přibližně 100 úmrtími ročně.

Astma je považováno za chronické onemocnění, které je většinou dobře léčitelné, ale vyléčit jej zcela nelze. Podobně jako u jiných

chronických onemocnění, špatná kontrola astmatu může vést k významným nákladům na zdravotní péči a ke ztrátě pracovní produktivity.

Věk začátku onemocnění hraje důležitou roli v jeho klinickém projevu. Astma s časným nástupem je často spojováno s alergickými onemocněními a může mít velmi variabilní závažnost, zatímco astma s pozdním nástupem bývá často závažnější a obtížněji léčitelné. Fenotyp astmatu s pozdním nástupem se vyskytuje většinou u dospělých, častěji u žen než u mužů, a je obvykle nealergického původu. Naopak, atopie je přítomna u vysokého procenta pacientů s astmatem začínajícím v dětství. Tento rozdíl ve fenotypech astmatu má zásadní vliv na diagnostiku a léčbu, přičemž astma s pozdním nástupem bývá často spojeno s horšími respiračními funkcemi a vyšší mírou chronických exacerbací.

Diagnostika

Diagnostika astmatu je v zásadě klinická. Dobře cílená anamnéza poskytne klíčové

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2024;21(5):270-275

<https://doi.org/10.36290/med.2024.032>

Článek přijat redakcí: 17. 8. 2024

Článek přijat k tisku: 4. 9. 2024

MUDr. Tomáš Balner

tomas.balner@fno.cz

Tab. 1. Diferenciální diagnostika astmatu

Onemocnění	Diagnostická vyšetření
- Organické onemocnění horních cest dýchacích - Dynamický kolaps dýchacích cest - Bronchiální obstrukce	- Spirometrie s inspirační křivkou - Počítačová tomografie (CT) horních cest dýchacích při nádechu/výdechu - Fibrobronchoskopie
Inducibilní laryngeální obstrukce	Laryngoskopie/videostroboskopie během krize nebo po provokaci metacholinem nebo po ergometrii
Chronická obstrukční plicní nemoc (emfyzém)	- CT hrudníku - Pletysmografie a difuze CO
Bronchiolitis obliterans	- CT hrudníku při nádechu/výdechu - Pletysmografie - Transbronchiální/pulmonální biopsie
Funkční dušnost / hyperventilační syndrom	- Dotazník hyperpercepce (de Nijmegen) - Psychologické vyšetření
Levostranné srdeční selhání	- CT hrudníku - EKG - Echokardiografie
- Bronchiektázie - Cystická fibróza - Alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA)	- CT hrudníku - Potní test/genetické vyšetření - Celkové a specifické IgE na Aspergillus / precipitiny
- Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA) - Plicní eozinofilie	- ANCAp/biopsie postiženého orgánu (orgánů) - Fibrobronchoskopie (s bronchoalveolární laváží)

Tab. 2. Cíle léčby astmatu

Zvládnutí aktuální kontroly (kontrola každodenních příznaků)
Prevence denních, nočních a ponáhavých příznaků
Užívání SABA ne více než 2krát měsíčně
Udržení normální nebo téměř normální funkce plic
Bez omezení v každodenním životě a fyzické aktivitě
Splnění očekávání pacientů a jejich rodin
Kontrola budoucího rizika (zabránění exacerbacím a zhoršení plicních funkcí)
Prevence exacerbací a úmrtí
Minimalizace postupné ztráty plicních funkcí
Vyhnutí se nežádoucím účinkům léčby
Vyhnutí se terapeutické setrvačnosti

body ke stanovení diagnózy astmatu. Měli bychom se ptát na sípání, pískoty na hrudi, dušnost, kašel a/nebo svíravý pocit na hrudi, ale tyto příznaky samy o sobě obvykle nejsou prediktivní pro astma. Vzhledem k tomu, že tyto příznaky jsou nespecifické a jsou přítomny i u jiných respiračních onemocnění, je důležité dobře stanovit diferenciální diagnózu (Tab. 1).

Fyzikální vyšetření obvykle odhalí sípání při auskultaci, nosní příznaky, jako je nosní obstrukce, nebo příznaky atopické dermatitidy na kůži, ačkoli normální fyzikální vyšetření diagnózu astmatu nevylučuje.

V diagnostickém algoritmu je spirometrie vyšetřením první volby při jakémkoli podezření na astma. Spirometrické kontroly se doporučují u pacientů, kteří vyžadují trvalou léčbu, a to nejméně jednou ročně. Parametry, které je třeba vzít v úvahu při posuzování obstrukce, jsou následující:

Vynucený výdechový objem za první sekundu (FEV1): izolovaná nízká hodnota FEV1 potvrzuje obstrukci, pomáhá posoudit závažnost a může svědčit o vyšším počtu exacerbací.

Usilovná vitální kapacita (FVC), odpovídající věku a etnickému původu/rasové příslušnosti každého pacienta.

Poměr FEV1/FVC: o obstrukci se uvažuje, pokud je poměr FEV1/FVC nižší než 0,70.

K posouzení reverzibility obstrukce charakteristické pro astma se provádí bronchodilatační test. Ten spočívá v provedení nového spirometrického testu 15 minut po čtyřech inhalacích 100 µg salbutamolu. Za pozitivní nebo významnou bronchodilataci se považuje zvýšení FEV1 $\geq 12\%$ a ≥ 200 ml vzhledem k výchozí hodnotě.

Pokud existuje vysoké klinické podezření na astma, ale výsledek bronchodilatačního testu je negativní, lze provést nespecifický

bronchoprovokační test s metacholinem. Pozitivita tohoto diagnostického testu se měří pomocí kumulativní dávky metacholinu, která sníží FEV1 (PD20) o 20 % oproti výchozí hodnotě.

Pro diagnózu astmatu můžeme také počítat s variabilitou 20 % a více vrcholového výdechového průtoku (PEF) měřeného denním vrcholovým průtokem po dobu 2 týdnů.

Výdechovaná frakce oxidu dusnatého (FENO) je neinvazivním měřítkem bronchiálního zánětu. Doporučená mezní hodnota je > 40 ppb u dospělých, kteří neužívají kortikosteroidy. Ačkoli má vysokou senzitivitu a specifitu pro diagnózu astmatu u nekuřáků neužívajících inhalační glukokortikoidy, zejména pokud je spojena se sníženou FEV1, normální hodnota FENO nevylučuje diagnózu astmatu, zejména u neatopických jedinců.

U pacientů s astmatem by mělo být provedeno alergologické vyšetření, aby se zjistilo, zda může mít na astma vliv senzibilizace na alergen z prostředí, jako jsou pyly, plísňe, roztoči nebo zvířecí epitelie.

Léčba

Základem úspěšné léčby je edukace pacienta o onemocnění, vypracování osobního léčebného plánu, zaměření se na sekundární prevenci expozice rizikovým faktorům a léčba přidružených komorbidit. Hlavním cílem léčby astmatu je co nejdříve dosáhnout a udržet kontrolu nad onemocněním, zabránit exacerbacím a chronické obstrukci průtoku vzduchu a minimalizovat úmrtnost, což je možné při správné léčbě (Tab. 2).

Léčba akutní exacerbace astmatu

Exacerbace astmatu je charakterizována náhlým projevem výše popsaných příznaků nebo nástupem zhoršení základního stavu pacienta. Zhoršení může být klinické nebo v parametrech plicních funkcí a obvykle dochází ke zvýšené potřebě záchranné medikace.

Některé z nejčastěji používaných léčebných postupů a jejich dávky jsou uvedeny v tabulce 3. Pro úpravu léčby je životně důležité určit riziko a klasifikovat záchvat podle závažnosti. K optimalizaci léčby a k rozhodnutí o propuštění nebo o nutnosti hospitalizace je nezbytné druhé posouzení odpovědi na léčbu.

Tab. 3. Nejčastěji používaná léčba astmatických záchvatů

Terapeutická skupina	Léčivo	Dávka a způsob podání
β2-adrenergní agonista	Salbutamol	pMDI + chamber: 200–800 µg (2–8 vdechů po 100 µg/puls) co 10–15 min během 1. hodiny Intermitentní nebulizace: 2,5–5 mg co 20 min během 1. hodiny Kontinuální nebulizace: 10–15 mg/hod.
Anticholinergika	Ipratropium bromid	pMDI + chamber: 80–160 µg (4–8 vdechů po 20 µg/puls) každých 10–15 min. Nebulizace intermitentně: 0,5 mg co 20 min
Systémové glukokortikoidy	Prednison	V první fázi: 20–40 mg p. o. co 12 hod. Dále: 50 mg p. o. co 24 h (5–7 dní)
	Hydrokortizon	100–200 mg i. v. co 6 hod.
Inhalační glukokortikoidy	Flutikason-propionát	pMDI + chamber: 500 µg (2 inhalace po 250 µg/puls) co 10–15 min
	Budesonid	pMDI + chamber: 800 µg (4 vdechy po 200 µg s pulzem) NEB: 0,5 mg co 20 min během 1. hodiny
Ostatní	Síran hořečnatý	2 g i. v. se podávají během 20 min (pouze jednou)

i. v. – intravenózně; NEB – nebulizovaně; pMDI – tlakový inhalátor; p. o. – perorálně.

Udržovací léčba astmatu

Udržovací léčba astmatu spočívá v preventivním podávání inhalačních kortikosteroidů, jejichž cílem je zmírnit zánět v průduškách a kontrolovat tak onemocnění. Závažnost astmatu je určena udržovací léčbou nutnou k dosažení kontroly. Tato závažnost není konstantní a může se čas od času měnit a měla by být pravidelně přehodnocována. Pokud pacient není léčen, stanoví se na začátku léčby a přehodnotí se po dosažení kontroly.

K posouzení kontroly lze použít validované škály, jako je Test kontroly astmatu (ACT).

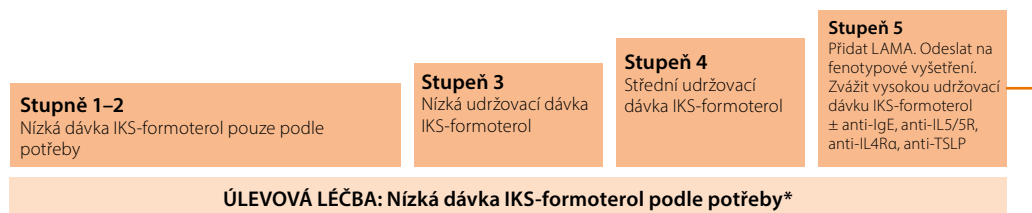
Současný mezinárodní konsenzus léčby doporučený GINA, potažmo ČIPA, se opírá o léčebné schéma v pěti stupních (Obr. 1). V současnosti nejúčinnějšími protizánětlivými léky v léčbě astmatu jsou inhalační kortikosteroidy (IKS). IKS sice nejsou schopny astma vyléčit, ale po jejich vysazení dochází dříve či později ke ztrátě klinické kontroly. Proto jsou v aktuálních doporučeních GINA

preferovány fixní kombinace IKS s formoterolem již od 1. stupně léčby. V 1. a 2. stupni je doporučeno užívat nízkou dávku IKS ve fixní kombinaci s formoterolem dle potřeby při potížích. Uvedená strategie z dlouhodobého hlediska snižuje celkovou nálož kortikosteroidů, lepší kontrolu nad astmatem a snižuje riziko exacerbací. Alternativou k fixní kombinaci IKS+formoterol ve stupni 1 a 2 je užití IKS vždy, když pacient užije SABA. Od 3. stupně je doporučeno užívat udržovací dávku fixní kombinace nízké dávky IKS s formoterolem a ve 4. stupni fixní kombinaci střední dávky IKS a formoterolem. Pacienti v 5. stupni by měli být referováni a léčeni na specializovaném pracovišti národních center pro těžké astma (NCTA) a měla by u nich být zvážena biologická léčba. Při odesílání astmatika do centra je třeba poskytnout lékařům dokumentaci základních vyšetření dle 3krokového schématu (1. funkce plic, 2. eozinofilie a 3. alergie) a vyplnit krátký dotazník (informace a kontakty viz. www.tezke-astma.cz). Výsledné „paušální“ schéma udržovací léčby astmatu je pro většinu astmatiků jednoduché: nízká/střední dávka IKS + ev. LABA + ev. další léky (antileukotrien, nízká dávka teofylinů, ev. LAMA).

U pacientů s respirační alergií a lehkým nebo středně těžkým stupněm astmatu je možno využít alergenové imunoterapie a zabránit tak přechodu do těžší formy astmatu.

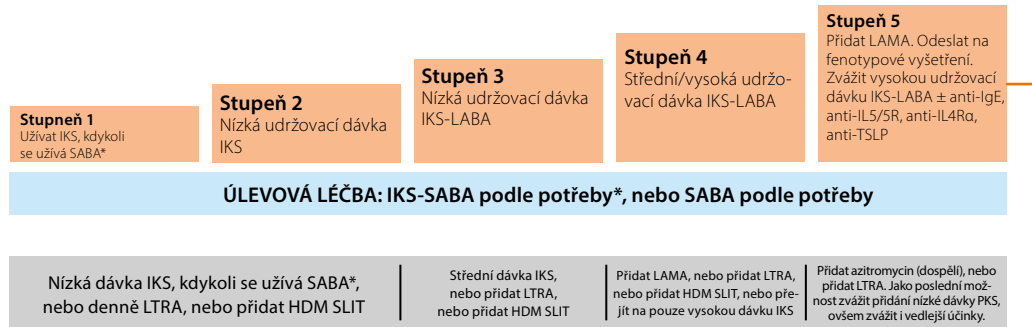
Obr. 1. Léčebné schéma astmatu dospělých a adolescentů dle doporučení GINA 2024

SCHEMA 1: PREFEROVANÁ UDRŽOVACÍ a ÚLEVOVÁ LÉČBA
Užívání IKS-formoterol coby úlevové léčby snižuje riziko exacerbací ve srovnání s úlevovou léčbou SABA a jedná se o jednodušší režim.



Viz průvodce GINA pro těžké astma

SCHEMA 2: ALTERNATIVNÍ UDRŽOVACÍ a ÚLEVOVÁ LÉČBA
Před zvážením režimu s úlevovým lékem SABA, ověřte, nakolik je pravděpodobné, že pacient bude denní udržovací léčbu dodržovat.



Tab. 4. Nejčastější komorbidity astmatu, které se mohou podílet na špatné kontrole onemocnění

Komorbidity	Diagnostické testy	Léčba
Onemocnění nosohltanu	Rinoskopie/nosní endoskopie Zobrazovací vyšetření dutin (CT/MRI)	Intranazální kortikosteroidy Nosní výplach/antileukotrieny Endonazální chirurgie
Gastroezofageální reflux	Jícnová pH metrie/manometrie Terapeutický pokus s PPI s horní gastrointestinální endoskopií	Režimová a dietní opatření Inhibitory protonové pumpy Chirurgická intervence
Obezita	BMI	Snížení hmotnosti Bariatrická operace
Syndrom spánkové apnoe	Polysomnografie	CPAP Snížení hmotnosti, pokud je to vhodné
Psychopatologie (úzkost, deprese)	Posouzení psychologem/psychiatrem	Psychoterapie/specifická léčba
Fibromyalgie	Revmatologické vyšetření	
Funkční dušnost	Specifické dotazníky (Nijmegenský dotazník)	Psychoterapie Respirační reedukace
Indukovaná laryngeální obstrukce	Laryngoskopie při krizi nebo provokace pomocí metacholinu/cvičením	Logopedická rehabilitace Léčba komorbidit: reflux
Léky: NSAID, neselektivní β -blokátory, ACE inhibitory	Klinická anamnéza	
Tabák a jiné inhalační omamné látky	Anamnéza	Odvykávací léčba

Konkrétně se v doporučení GINA od roku 2021 doporučuje léčba alergenovou imunoterapií proti roztočům domácího prachu sublingvální alergenové imunoterapií u alergických pacientů ve 2., 3. a 4. kroku léčby astmatu.

Při medikamentózní léčbě astmatu je snahou dosáhnout co nejlepší kontroly astmatu při co nejnižší intenzitě léčby. Nedaří-li se dosáhnout kontroly nad astmatem, je na místě zvýšit intenzitu léčby o jeden stupeň. Naopak pokud je kontrola nad astmatem udržena alespoň po dobu 3 měsíců, můžeme se pokusit intenzitu léčby snížit, léky však nikdy zcela nevysazujeme.

Mimo samotné účinné látky je velmi důležité použití optimálního inhalačního systému. Aerosolové inhalátory jsou náročnější na správnou techniku použití – na správnou harmonizaci uvolnění dávky z inhalátoru a provedení nádechu. Tento problém se snaží obejít inhalátory, u kterých se léčebná dávka uvolňuje vlastním nádechem (systém Easi-Breathe) nebo se používají inhalační nástavce, které je možno k inhalátoru snadno připojit nebo jsou již přímo zabudované. Pro děti do 4 let věku je doporučena forma aerosolového dávkovače s nástavcem s maskou, případně nebulizátor s maskou a u dětí 4–6letých aerosolový dávkovač s nástavcem s náustkem, popřípadě nebulizátor s maskou. Obtíže spojené s inhalací aerosolu se pokouší obejít práškové inhalační systémy (diskhaler, diskus, turbuhaler, easyhaler, aerolizer, spiromax, handihaler). Tato rozsáhlá nabídka umožňuje, aby lékař spolu s pacientem zvolil ten systém, který pacientovi

vyhovuje a zajišťuje mu neoptimálnější využití zvoleného léku. Lékař by měl pravidelně kontrolovat správnost inhalační techniky pacienta.

V průběhu let byl pozorován fenotyp pacientů s určitou rezistencí nebo nízkou odpovědí na inhalační kortikosteroidy, kteří vyžadují použití systémových kortikosteroidů k dosažení lepší kontroly svého onemocnění. Tito pacienti jsou pak ohroženi nejen komplikacemi samotného astmatu, ale také vedlejšími účinky z dlouhodobého užívání systémových kortikosteroidů.

Obtížné léčitelné astma

Obtížně léčitelné astma (OLA) označuje stav, kdy astma přetrvává s nedostatečnou úrovní kontroly navzdory adekvátní léčbě vzhledem k jeho závažnosti. Tento pojem zahrnuje pacienty, kteří mají potíže s dosažením kontroly v důsledku špatné adherence, neadekvátní inhalační techniky, expozice alergenům nebo jiným spouštěčům nebo přidružených komorbidit (Tab. 4). Z toho důvodu by se měl lékař nad těmito faktory zamyslet, aktivně po nich pátrat a případně eliminovat/léčit dříve, než automaticky navýší dávku antiastmatických léků. Je důležité si uvědomit, že závažnost je vnitřní charakteristikou onemocnění, zatímco kontrola zahrnuje více faktorů než samotné onemocnění.

Těžké refrakterní astma

Termín těžké nekontrolované astma zahrnuje těžké astmatické onemocnění, kte-

ré zůstává nekontrolované navzdory léčbě inhalačními glukokortikoidy a dlouhodobě působícími β_2 -adrenergními agonisty (IKS/LABA) v kombinaci a ve vysokých dávkách po dobu posledních 12 měsíců nebo perorálními glukokortikoidy po dobu nejméně 6 měsíců v posledním roce. Nedostatečnou kontrolu dokládá např.: a) ACT (Asthma Control Test) < 20 nebo ACQ (Asthma Control Questionnaire) > 1,5, b) ≥ 2 závažné exacerbace nebo podání ≥ 2 cyklů perorálních glukokortikoidů (po ≥ 3 dnech) v předchozím roce, c) ≥ 1 hospitalizace pro závažnou exacerbaci v předchozím roce, d) Omezení průtoku vzduchu: FEV1 < 80 % po adekvátním vysazení bronchodilancií (v kontextu sníženého FEV1/FVC, definovaného jako méně než dolní hranice normy).

Přibližně u 5–10 % pacientů s astmatem se vyvine těžké astma a mají společný fenotyp nedostatečné odpovědi na inhalační kortikosteroidy. Právě u této skupiny těžkého astmatu byly vyvinuty nové léčebné postupy zaměřené na kontrolu základního patofyziologického mechanismu, tedy „personalizovaná léčba“, na rozdíl od netěžkého astmatu, kde léčíme všechny inhalačními kortikosteroidy, SABA nebo LABA/ultra-LABA, antileukotrieny, LAMA nebo teofylinem bez ohledu na jejich endotyp.

Fenotypy a endotypy astmatu a nové terapeutické možnosti

S cílem identifikovat konkrétního pacienta pro konkrétní léčbu se objevila fenotypizace pacientů. Fenotyp je pozorovatelný rys

Tab. 5. Biologická léčba – dostupné přípravky a indikační kritéria k červenci 2024

Lék	Indikační kritéria pro astma	Dávkování	Úhrada v ČR od	Další indikace
Omalizumab (Xolair)	Těžké alergické astma, hladina IgE 30–700 IU/ml (nad 12 let) nebo 30–1 500 IU/ml (6–11 let), 2 těžké exacerbace za posledních 12 měsíců	Subkutánní injekce každé 2 nebo 4 týdny podle dávkovací tabulky	2009	Chronická spontánní urtikárie (2014)
Mepolizumab (Nucala)	Těžké eozinofilní astma, a) eozinofily ≥ 300 /mikrolitr a 2 těžké exacerbace za posledních 12 měsíců před zahájením léčby navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a přidané udržovací léčbě nebo b) ≥ 150 eozinofilů/mikrolitr periferní krve a systémovou kortikoterapii (perorální kortikosteroidy v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednizonu) po dobu alespoň 6 měsíců před zahájením léčby.	Subkutánní injekce 100 mg každé 4 týdny	2018	Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA) (2017), Hypereozinofilní syndrom (HES) (2020), Chronická rinosinusitida s nočními polypy (CRSwNP) (2021)
Reslizumab (Cinqaro)	Těžké eozinofilní astma, eozinofily ≥ 400 /mikrolitr, 4 těžké exacerbace za posledních 12 měsíců nebo dlouhodobé užívání perorálních kortikosteroidů	Intravenózní infuze 3 mg/kg každé 4 týdny	2019	
Benralizumab (Fasenra)	Těžké eozinofilní astma, a) eozinofily ≥ 300 /mikrolitr a 2 těžké exacerbace za posledních 12 měsíců před zahájením léčby navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a přidané udržovací léčbě nebo b) ≥ 150 eosinofilů/mikrolitr periferní krve a systémovou kortikoterapii (perorální kortikosteroidy v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednizonu) po dobu alespoň 6 měsíců před zahájením léčby.	Subkutánní injekce 30 mg každé 4 týdny prvních 3 dávky, poté každých 8 týdnů	2018	EGPA – v plánu od podzimu 2024
Dupilumab (Dupixent)	Těžké eozinofilní astma, a) ≥ 300 eozinofilů/mikrolitr periferní krve nebo FeNO ≥ 25 ppb a v obou případech mají dokumentované nejméně 2 těžké exacerbace astmatu v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a přidané udržovací léčbě nebo b) ≥ 150 eozinofilů/mikrolitr periferní krve nebo FeNO ≥ 25 ppb a v obou případech užívají perorální kortikosteroidy v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednizonu denně po dobu alespoň 6 měsíců před zahájením léčby.	Subkutánní injekce 400 mg nebo 600 mg jako úvodní dávka, poté 200 mg nebo 300 mg každé 2 týdny	2022	Atopická dermatitida (2017), chronická rinosinusitida s nosními polypy (2019), Eozinofilní esofagitida (2022), Prurigo nodularis (2022)
Tezepelumab (Tezspire)	Těžké astma bez ohledu na biomarkery	Subkutánní injekce 210 mg každé 4 týdny	2024	

těžkého astmatu, který je výsledkem interakce mezi geny a prostředím a který může souviset s endotypem nebo základním mechanismem onemocnění.

Zásadního průlomu v klasifikaci pacientů s astmatem podle fenotypu/endotypu bylo dosaženo v roce 2009 analýzou bronchiálních biopsií od pacientů s mírným až středně těžkým astmatem, kdy byla identifikována skupina pacientů, u nichž v bronchiálním zánětu dominovala nadměrná exprese genů závislých na interleukinu 13 (IL-13), přičemž hlavním aktérem byly T-lymfocyty pomocných buněk (Th2). V této studii bylo zjištěno, že pacienti se zvýšenou expresí Th2 mediátorů (IL-5, IL-13 a/nebo IL-4) představují skupinu astmatiků s převážně eozinofilním zánětem v plicní tkáni a klinicky s vyšší bronchiální hyperreaktivitou, vyššími hladinami celkového IgE v krvi a lepší odpo-

vědí na léčbu inhalačními kortikosteroidy ve srovnání s pacienty s nízkou přítomností Th2 markerů zánětu na plicní úrovni. Od té doby je klasifikace astmatických pacientů podle endotypu na Th2-high a Th2-low jednou z nejpoužívanějších. V současné době byl termín Th2 zánět modifikován na typ 2 odpovědi, aby bylo možné pod stejný termín zahrnout jak vrozenou, tak adaptivní imunitní odpověď.

Endotyp T2-high (nebo jednoduše T2) je v současné době nejvíce studovaný a má lépe charakterizované biomarkery. Eozinofily byly měřeny v indukovaném sputu (preferovaná neinvazivní technika), v bronchoalveolární laváži nebo v plicní biopsii a bylo zjištěno, že na základě převahy buněčné infiltrace na bronchiální úrovni mohou souviset s různými pozorovanými fenotypy, především s odpovědí na inhalační kortikosteroidní léčbu. Podle profilu buněčného zánětu byly stanoveny tři typy: a)

eozinofilní s přítomností více než 3 % eozinofilů (normální je ve sputu nalézt maximálně 1–2 % eozinofilů) a je charakteristický pro podskupinu pacientů s dobrou odpovědí na léčbu inhalačními kortikosteroidy; b) neutrofilní, který, ačkoli není stanovena žádná hraniční hodnota, by se mohl pohybovat kolem počtu neutrofilů 40–76 %, a tito pacienti vykazují špatnou odpověď na inhalační kortikosteroidy, převažuje u kuřáků a obézních pacientů nebo by mohl identifikovat pacienty se subklinickou bronchiální infekcí; c) paucigranulocytární obraz nevykazuje odlišnou buněčnost než pacienti bez astmatu. Eozinofily v periferní krvi mají diskrétní korelaci s eozinofilií v bronchiální tkáni, avšak pokud je eozinofilů více než 300 buněk/ μ l a zároveň je přítomna bronchiální eozinofilie, identifikují se pacienti s obtížně zvladatelným astmatem. V rámci endotypu T2-high se rozlišují dva fenotypy (alergický a eozinofilní).

Vydechovaná frakce oxidu dusnatého (FeNO) je reprodukovatelný biomarker, který se snadno měří a je dobrým prediktorem adekvátní odpovědi na inhalační kortikosteroidy. Americká hrudní asociace navrhuje, aby hodnoty FeNO > 50 ppb u dospělých a > 35 ppb u dětí svědčily o eozinofilním zánětu a aby hodnoty FeNO < 25 ppb u dospělých a < 20 ppb u dětí byly nepravděpodobné.

Zánětlivé markery endotypu T2-high mohou být inhibovány perorálními kortikosteroidními terapií, a proto by měly být měřeny před zahájením léčby systémovými kortikosteroidy nebo při nejnižší možné dávce a nejméně třikrát předtím, než se předpokládá, že pacient má astma jiné než T2. U kortikodependentních pacientů jsou zvláště cenné historické hodnoty eozinofilie.

V rámci eozinofilního astmatu existuje endotyp nazývaný aspirinem exacerbované respirační onemocnění (AERD), který se skládá z přítomnosti chronické rinosinusitidy s nosními polypy, astmatu a intolerancí kys. acetylsalicylové/nesteroidních protizánětlivých léků a odpovídá přibližně 10-15 % pacientů s astmatem. Předpokládá se, že AERD je způsobena změnou v dráze kyseliny arachidonové s nadprodukcí cysteinyl-leukotrienů a sníženou produkcí prostaglandinu E2. Doposud není definován žádný biomarker pro jeho

diagnostiku a pro stanovení diagnózy se spoléhá na provokační test (orální, bronchiální nebo nazální) s NSAID.

Endotyp T2-low (nebo non-T2) se pozná podle toho, že chybí nebo má nízkou hladinu biomarkerů charakteristických pro T2 zánět. Klinické fenotypy spojené s tímto endotypem jsou pozdní neutrofilní astma (s identifikací zánětlivých drah souvisejících s Th17 a IL-8), velmi pozdní astma (po 60. roce věku), astma s obezitou a metabolickým syndromem, které je často spojeno s těžkým astmatem a má zvýšený plazmatický IL-6, astmatičtí kuřáci s neutrofilním zánětem a paucigranulocytární astma.

Profesionální astma je také fenotyp astmatu, který souvisí s pracovním prostředím a měl by být považován za pozdní fenotyp astmatu, protože k jeho nástupu dochází v dospělosti.

Fenotypy astmatu jsou stanoveny podle potřeby lékaře (rezistentní na inhalační kortikosteroidy, s časným nebo pozdním nástupem, alergické nebo nealergické); výzkum však ukázal, že v rámci těchto fenotypů existují podtypy astmatu, jejichž patofyziologický mechanismus není u všech stejný (různé endotypy), a proto vyžadují různou léčbu v závislosti na jejich etiologii.

V současné době je na českém trhu k dispozici šest monoklonálních protilátek pro

léčbu těžkého refrakterního astmatu, které se používají v závislosti na hladině FENO nebo eozinofilii v periferní krvi a na tom, zda je či není přítomna klinicky relevantní alergie na celoroční aeroalergeny, viz výše. Jedná se o monoklonální protilátky proti IgE (omalizumab), proti IL-5 (mepolizumab, reslizumab), proti IL-4/13 (dupilumab) a proti TSLP (tezepelumab). Léčbu indikuje a vede lékař pracoviště NCTA. Tabulka 5 uvádí jednotlivé biologika s indikačními kritérii a dávkováním.

Závěr

Vzhledem k rostoucímu povědomí o heterogenitě astmatu a pokrokům v léčebných přístupech, je současná péče o pacienty s astmatem stále sofistikovanější a personalizovanější. Identifikace a klasifikace astmatických fenotypů a endotypů umožňuje cílenější a efektivnější terapii, která může zásadně ovlivnit kvalitu života pacientů. I přesto, že astma zůstává chronickým onemocněním bez úplného vyléčení, správně nastavená léčba a pravidelná monitorace mohou významně snížit frekvenci exacerbací a zlepšit dlouhodobou prognózu a kvalitu života pacientů. Významný pokrok v této oblasti podtrhuje důležitost pokračujícího výzkumu a inovací, které přispívají k rozvoji nových a účinnějších terapeutických strategií.

LITERATURA

1. Teřl M, Sedlák V, Krčmová I, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu. Geum. 1. vydání; 2023. ISBN 978-80-87969-64-9.
2. Bystroň J. Novinky v léčbě průduškového astmatu. Medicína & umění. 2023;3-4(76-77):9-12.
3. Bystroň J, Heller L, Ostrčilová H, et al. Příspěvek k etiologii, klasifikaci a léčbě těžkého průduškového astmatu. Alergie. 2010;12(3):173-178.
4. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. Allergy. 2003 Aug;58(8):691-706. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00105.x. PMID: 12859545.
5. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: General considerations and performance of methacholine challenge tests. Eur Respir J. 2017;49(5):1-17.

6. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005;26:948-68.
7. Fitzpatrick AM, Chipps BE, Holguin F, et al. T2-"Low" Asthma: Overview and Management Strategies. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(2):452-63.
8. Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. Eur Respir J. 2014;44(1):97-108.
9. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. Allergy. 2019;74(10):1835-51.
10. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. T-helper Type 2-driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(5):388-95.

11. Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(1):101-8.
12. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(1):1-12.
13. Breiteneder H, Peng Y-Q, Agache I, et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. Allergy. 2020;75(12):3039-68.
14. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43:343-73.
15. Global Initiative for Asthma Management and Prevention [Internet]. Global Initiative for Asthma – GINA. Available from: <https://ginasthma.org/>.