

# Lehké pořízení s těžkým astmatem v ordinacích alergologů a pneumologů



Zdroje ostatních obrázků:

- Pinterest
- Archiv autora

**M. Teřl, Klinika PNE, FN a LF UK v Plzni**

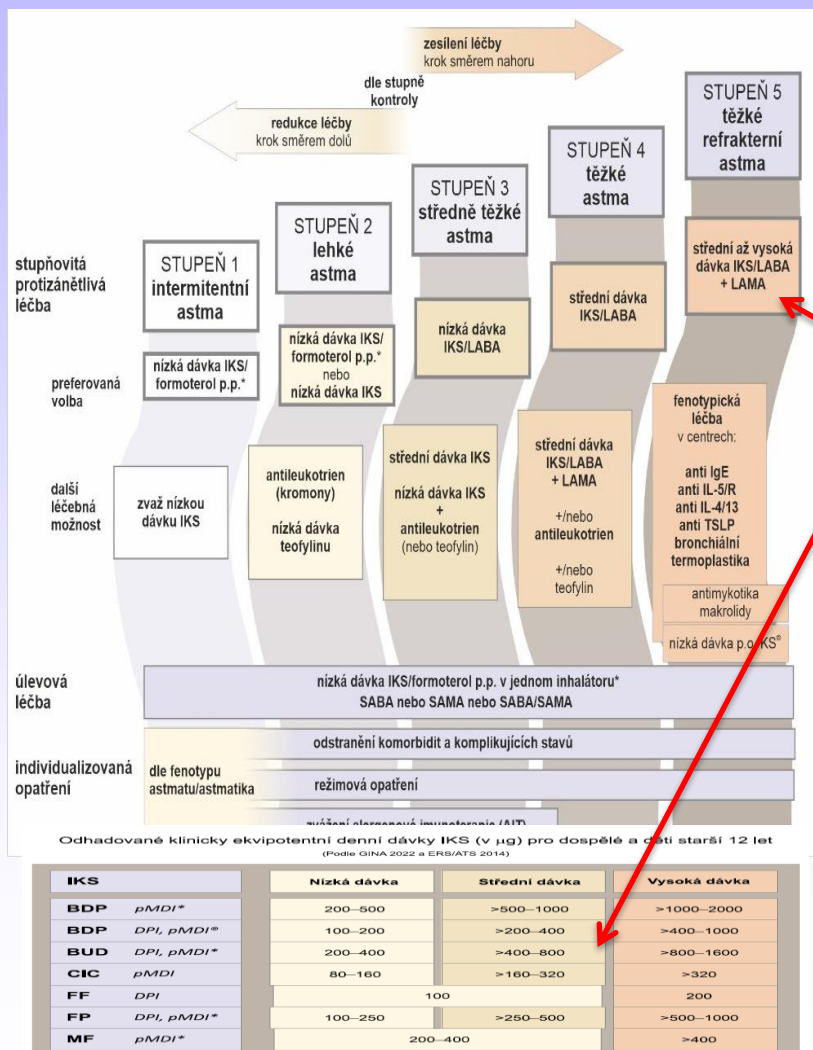
Zdroj obrázku: <https://cz.pinterest.com/pin/80150068362385860/>

Marc Chagall: Vyhánění z ráje

# Disclosure

- **Člen Advisory board:** AZ, GSK, Novartis , Sanofi Aventis, TEVA,
- **Ostatní spolupráce** (přednášky, články):  
ALK-Abello, Berlin-Chemie, Chiesi, Mundipharma, Stallergenes

# Kdo je (skutečně) těžký astmatik...?



Astmatik, jehož onemocnění se při **\*nejlepší snaze** **\*nedaří** uvést pod kontrolu **\*maximální standardní léčbou (=TRA)**

## Maximální standardní léčba:

- vysoké dávky většiny IKS začínají na 800 µg BUD

## Nedostatečná kontrola:

- subj. **potíže** (TKA)
- časté** (>2/rok) **těžké exacerbace**, (=vyžadující systémovou kortikoterapii/hospitalizaci)
- deklinace fce plic, NÚ léčby...**

## Nejlepší snaha:

- adekvátní poučení o podstatě nemoci
- opakované kontroly adherence a inhalační techniky
- opakovaná **vyšetření diff. KO**
  - ✓ při zhoršení/exacerbaci
  - ✓ 1x/rok v klidové fázi nemoci
- alergologické vyšetření** při zhoršení z nejasných příčin



# Problematické (difficult to treat) astma



**Olga - OLA**  
**Obtížně léčitelné astma**  
(obtížně léčitelný astmatik)

- špatná adherence
- špatná inhalační technika
- psychosociální faktory  
(stáří, adolescence, chudoba atp.)
- komorbidita
- nikotinismus



**Tereza – TRA**  
**Těžké refrakterní astma**

# Klinické konsekvence...



Zdroje obrázků: [https://www.linkedin.com/posts/emedevents\\_ltot-oxygentherapy-copd-activity-7046718434667106304-b56D?trk=public\\_profile\\_like\\_view](https://www.linkedin.com/posts/emedevents_ltot-oxygentherapy-copd-activity-7046718434667106304-b56D?trk=public_profile_like_view) a archiv autora...



# Kánon astmatologie



**Důsledná diagnóza astmatu  
je zároveň cestou  
k optimální léčbě...**

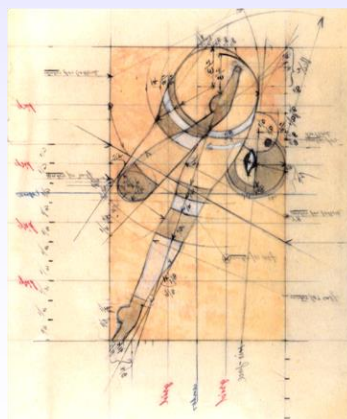
# „Plzeňská škola“



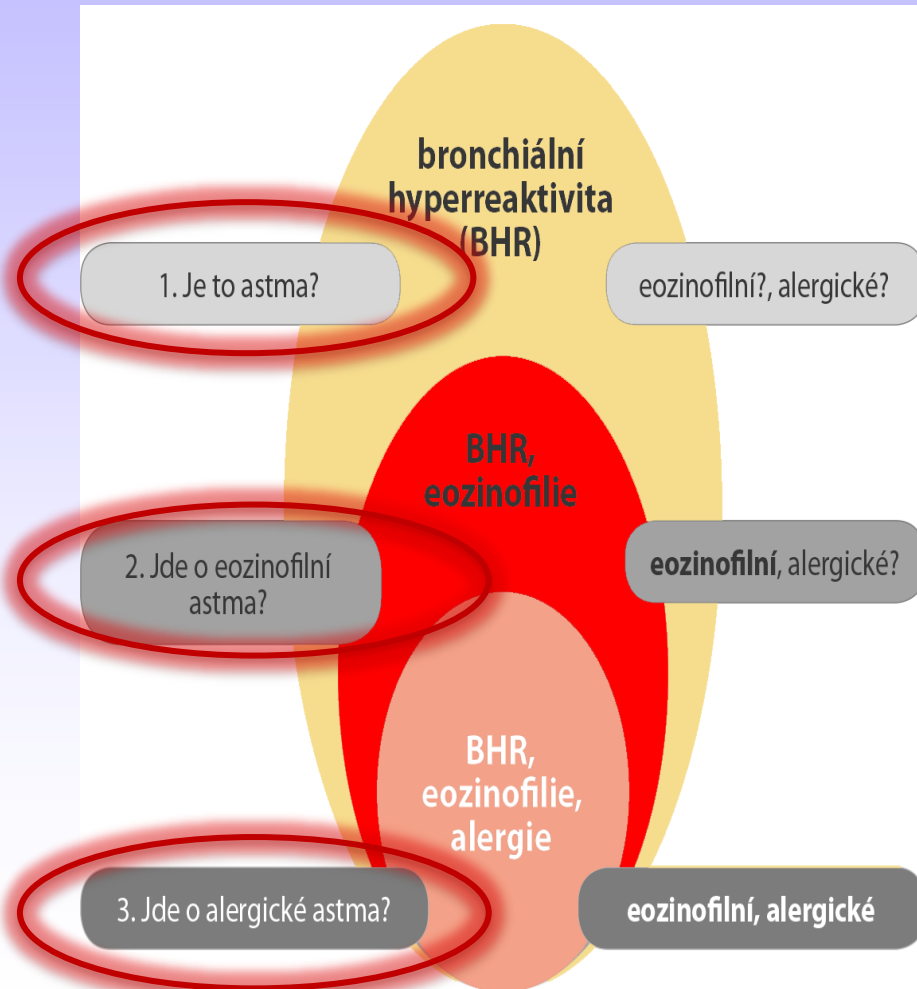
**Ladislav Sutnar,**

60. léta 20. století..

(od složitého k jednoduché  
eleganci...)



# 3-kroková diagnostika astmatu



**Vyšetření funkce plic**

**Vyšetření eozinofilie**

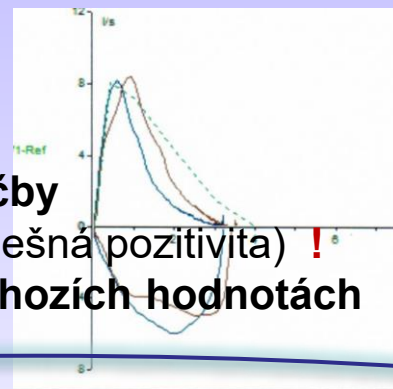
**Vyšetření alergie**



# 1. Průkaz reversibilní BO, resp. BHR...

## = Základní pilíř diagnózy

- \* před zahájením preventivní léčby
- \* řádně zdokumentovat !! (viz falešná pozitivita) !
- \* provést i při „normálních“ výchozích hodnotách



**BD test:** \* minimem je zlepšení výchozí **FEV<sub>1</sub> o 12%** a současně **200 ml...**  
\* vysoce signifikantní je zlepšení **FEV<sub>1</sub> o 15%** a současně **400 ml**

### Ne vždy se to podaří:

- opakovaná měření, vyšší dávky, **tvar křivky...**
- **kortikoidní test** u „irrevers.“ BO
- **BKT test s metacholinem**

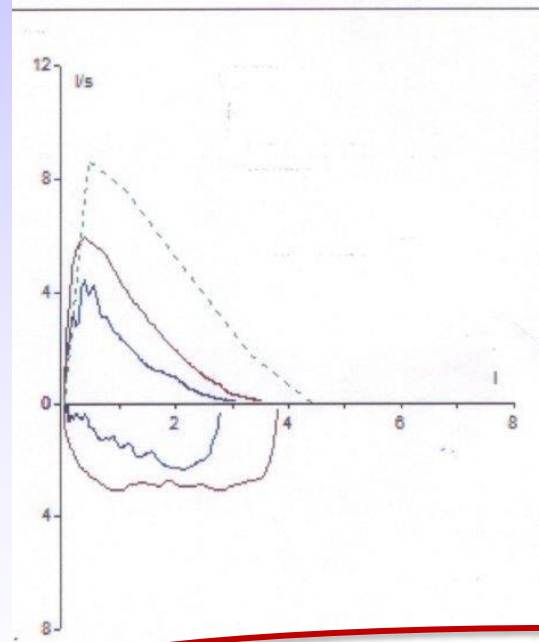
při „nepřítomnosti“ obstrukční poruchy

# Kortikoidní test

105 kg, muž \*18.10.1954 – 60r  
převážně aktivní dne 19.11.2014 /12:40h

BMI: 34

Objem, srovnání Pre/Post

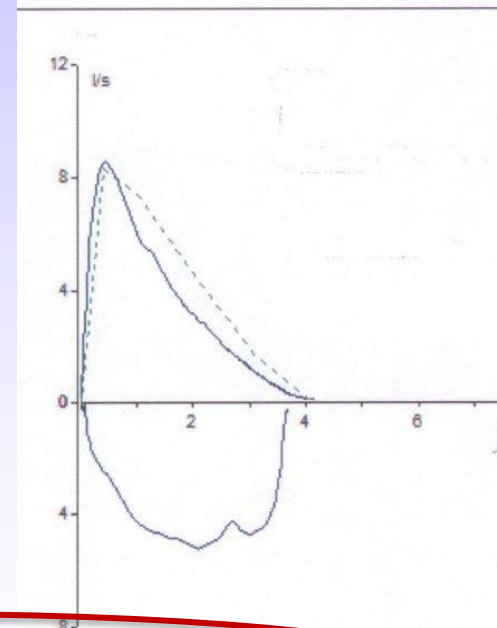


FEV<sub>1</sub> 2,04 L, tj. **58%**

MEF<sub>25-75</sub> 1,30, tj. **36%**

cm, 105 kg, muž \*18.10.1954 – 60r  
převážně aktivní : přivonková a dne 07.01.2015 /10:33h

Průtok / objem



FEV<sub>1</sub> 3,19 tj. **97%**

MEF<sub>25-75</sub> 2,43, tj. **69%**

# „Zarezlé“ astma a/nebo kombinace astmatu s CHOPN (ACO)



**Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C et al.**  
Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS)  
Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC)  
and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA).  
Arch Bronconeumol 2017;53(8):443-49

**Cosío BG, Dacal D, Pérez de Llano L.** Asthma-COPD overlap:  
identification and optimal treatment. Ther Adv Respir Dis  
2018;12:1753466618805662.

**Leung JM, Sin DD.** Asthma-COPD overlap syndrome: pathogenesis,  
clinical features, and therapeutic targets. BMJ 2017;358:j3772.



# Fenotypizace jako nedílná součást diagnostického procesu



## Důsledná diagnóza astmatu

Nejen řádné \* funkční vyšetření plic,

ale i určení typu zánětu

prizmatem přítomnosti

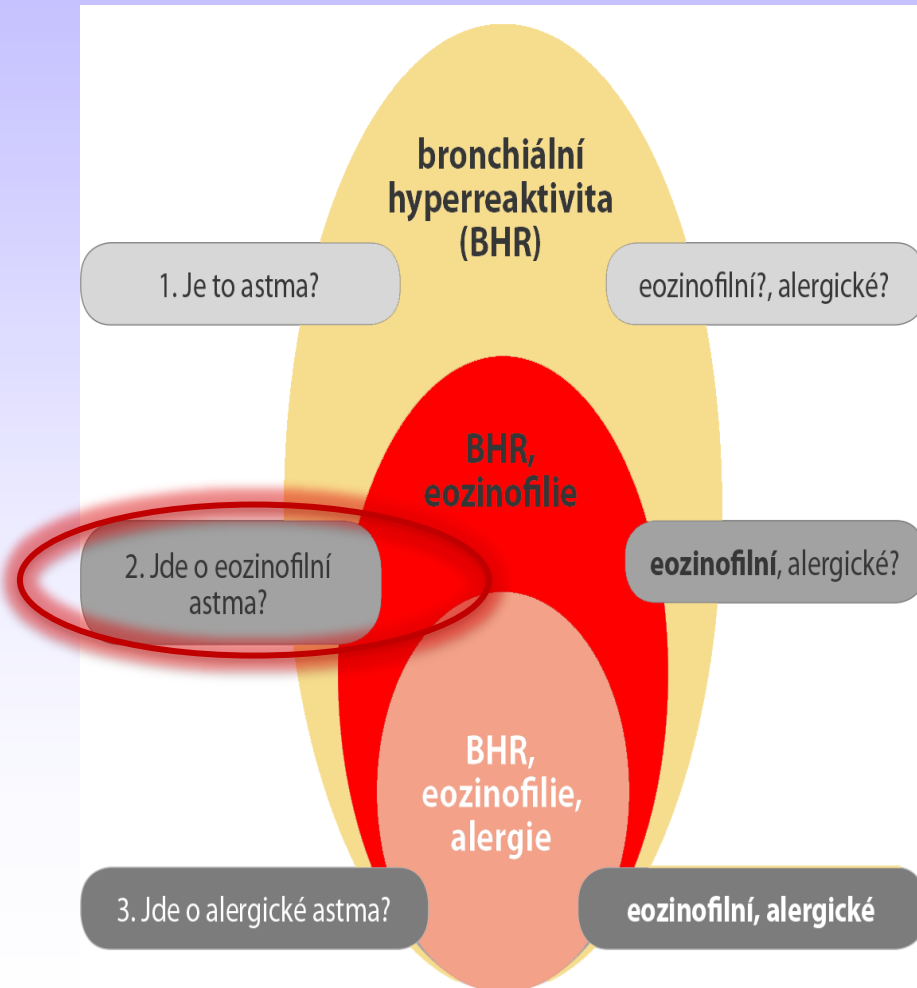
\* eozinofilie

a

\* alergie

je zároveň **cestou k optimální léčbě...**

# 3-kroková diagnostika astmatu



Vyšetření **funkce plic**

Vyšetření **eozinofilie**

Vyšetření **alergie**



## 2. Průkaz (bronchiální) eozinofilie

### Průkaz eozinofilů:

- **KO** (důležitost opakovaných vyšetření !!!, zvl. při exacerbaci potíží... (<3-4%, resp. 300-400/ $\mu$ L)
- /Indukované sputum (<2%)/
- //BALTe.... biopsie průdušek...//

### Průkaz s eozinofilii spjatých biomarkerů:

- **ECP** v krvi (<20  $\mu$ g/L)...../ sputu ..... BALTe/
- **FeNO** (zásadní před zavedením KS) (< 50 ppb)
- **Periostin**, dipeptidyl-peptidasa, močový bromotyrosin a LTE<sub>4</sub>

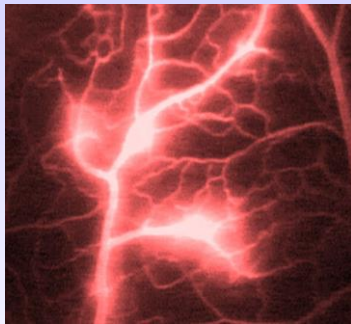
### Nepřímé známky eozinofilie:

- významná reversibilita BO (15%) a BHR ...
- průkaz alergie
- nosní polypóza
- dobrá odpověď na (I)KS



# 3-kroková diagnóza astmatu

## Průkaz (bronchiální) eozinofilie

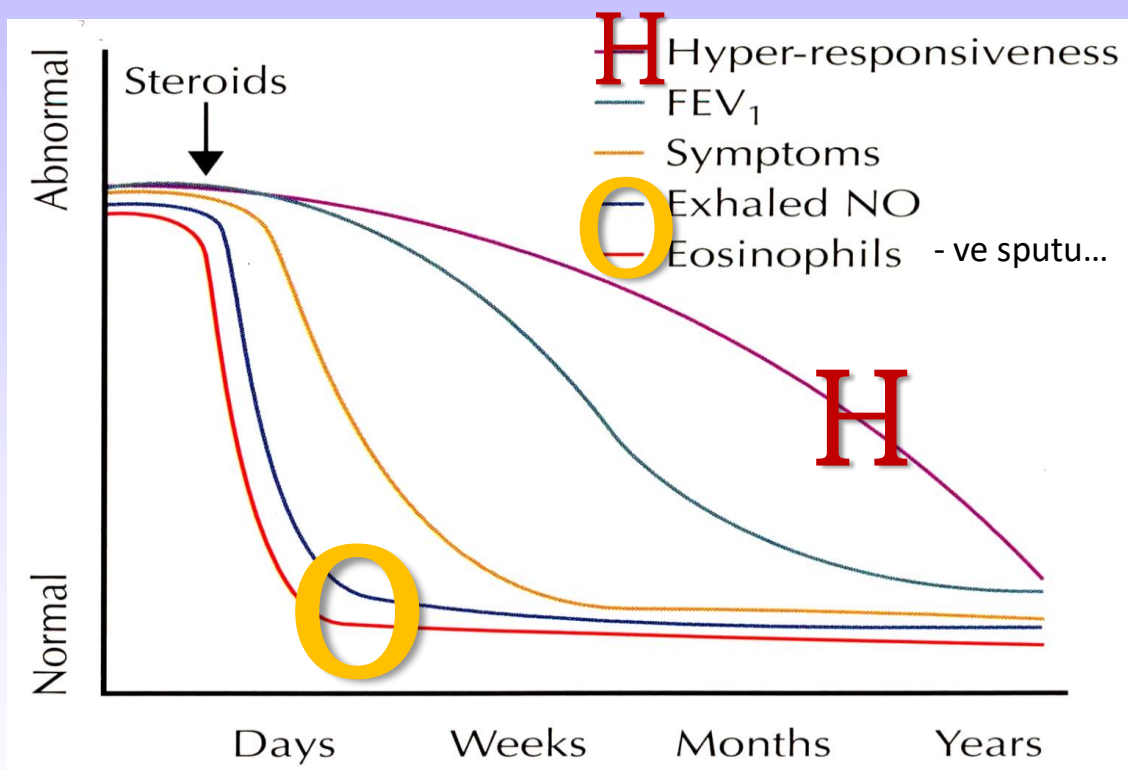


➤ **FeNO !!!**



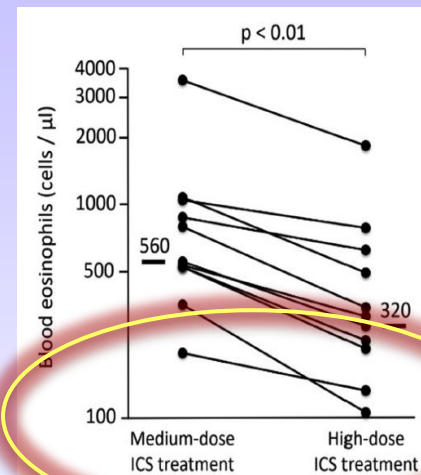
➤ **0 – 25 – 50.. ≥50**

# Efekt léčby (I)KS na klinické projevy astmatu v čase



Volně dle de Jongste JC. Impact of treatment on bronchial hyperresponsiveness.  
*Pediatr Allergy Immunol.* 1996;7(9 Suppl):18-24.

# Vliv vysokých dávek IKS na diff. KO



- Nejen SKS, ale i **dlouhodoběji podávané vysoké dávky IKS** mají NÚ a m.j. mohou zastřít eozinofilii nejen v průduškách, ale i v krvi...

Lommatzsch M, et al.: Impact of an increase in the inhaled corticosteroid dose on blood eosinophils in asthma. Thorax 2019, 74: 417- 418.

# Kdy a jak vyšetřovat eozinofilii?

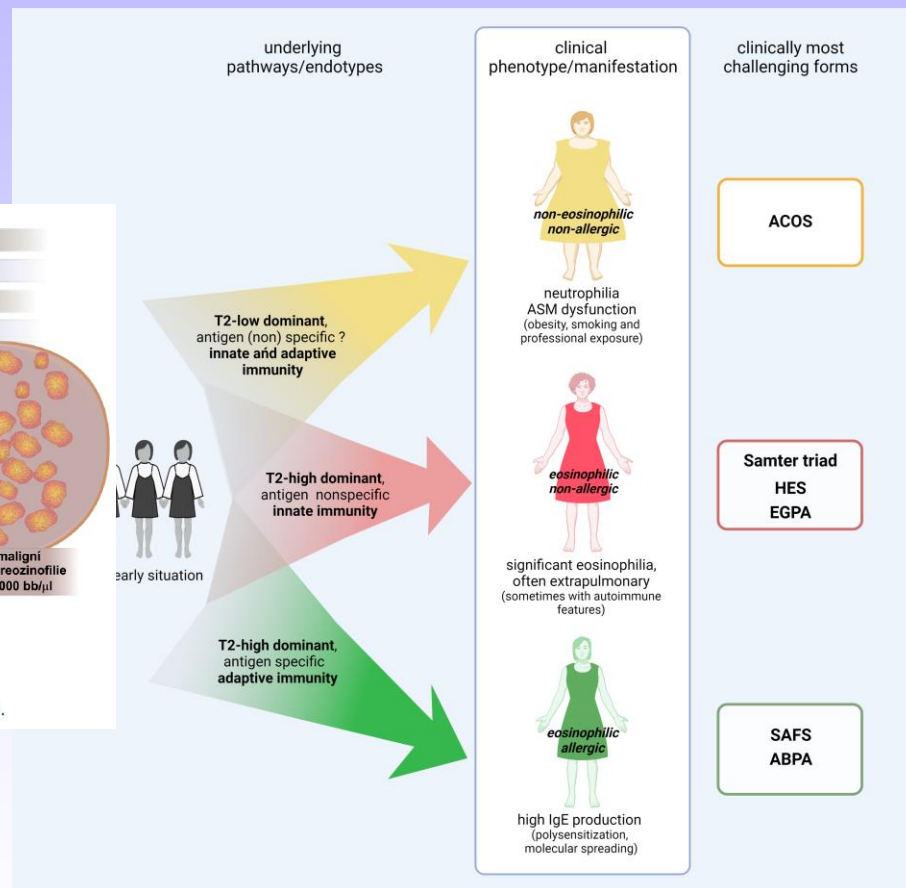
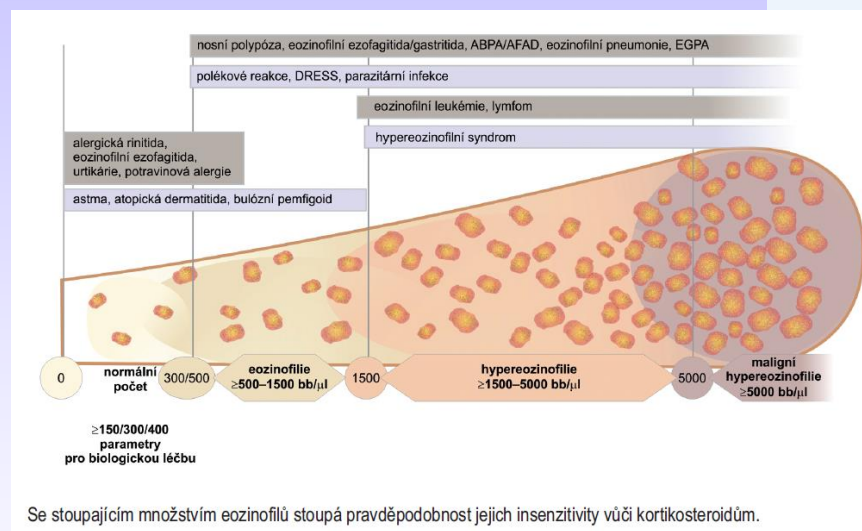
- **Vždy při zhoršení/exacerbaci astmatu**
- **Alespoň 1x ročně v „klidové“ fázi nemoci**

*„V případě exacerbace astmatu prosíme ošetřující lékaře o zajištění odběru krve k vyšetření diferenciálního rozpočtu leukocytů před (!) eskalací léčby, především před podáním či navýšením systémové kortikoterapie“*

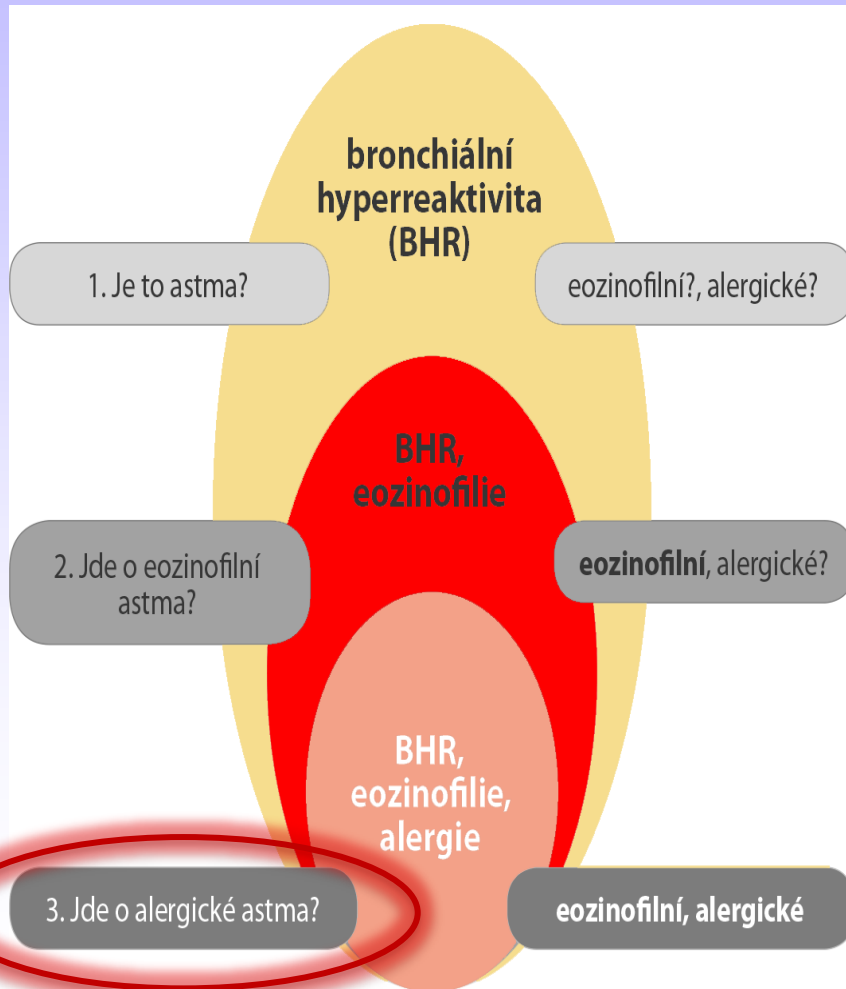




# (Hyper) eozinofilie a klinické konsekvence



# 3-kroková diagnostika astmatu



Vyšetření **funkce plic**

Vyšetření **eozinofilie**

Vyšetření **alergie**

# 3. Průkaz klinicky významné alergie



Skin prick test

serum IgE

**Alergologické vyšetření by mělo být provedeno u každého astmatika ve dvou základních případech**

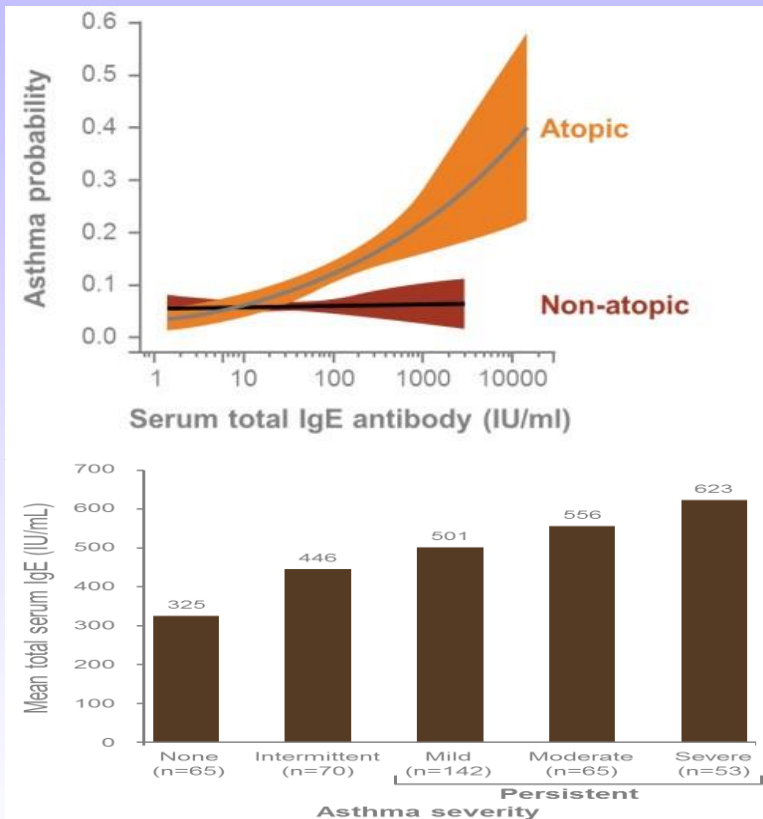
- 1) Vždy při prvním stanovení diagnózy
- 2) Pokud nad astmatem ztrácíme z nejasných příčin kontrolu

**Vyšetřit celé spektrum ubikviterních alergenů:**

- **pyly** (3 základní skupiny...)
- **roztoče**: D.ptero, D. farinae
- **plísně**: Alternaria, Cladosporium, Aspergillus
- **domácí miláčky**: kočka, pes, (hlodavci)

**Normální (nízké) hladiny celkového IgE (100 IU/ml) nevylučují klinicky relevantní alergii...**

# Relativní význam koncentrace celk. IgE



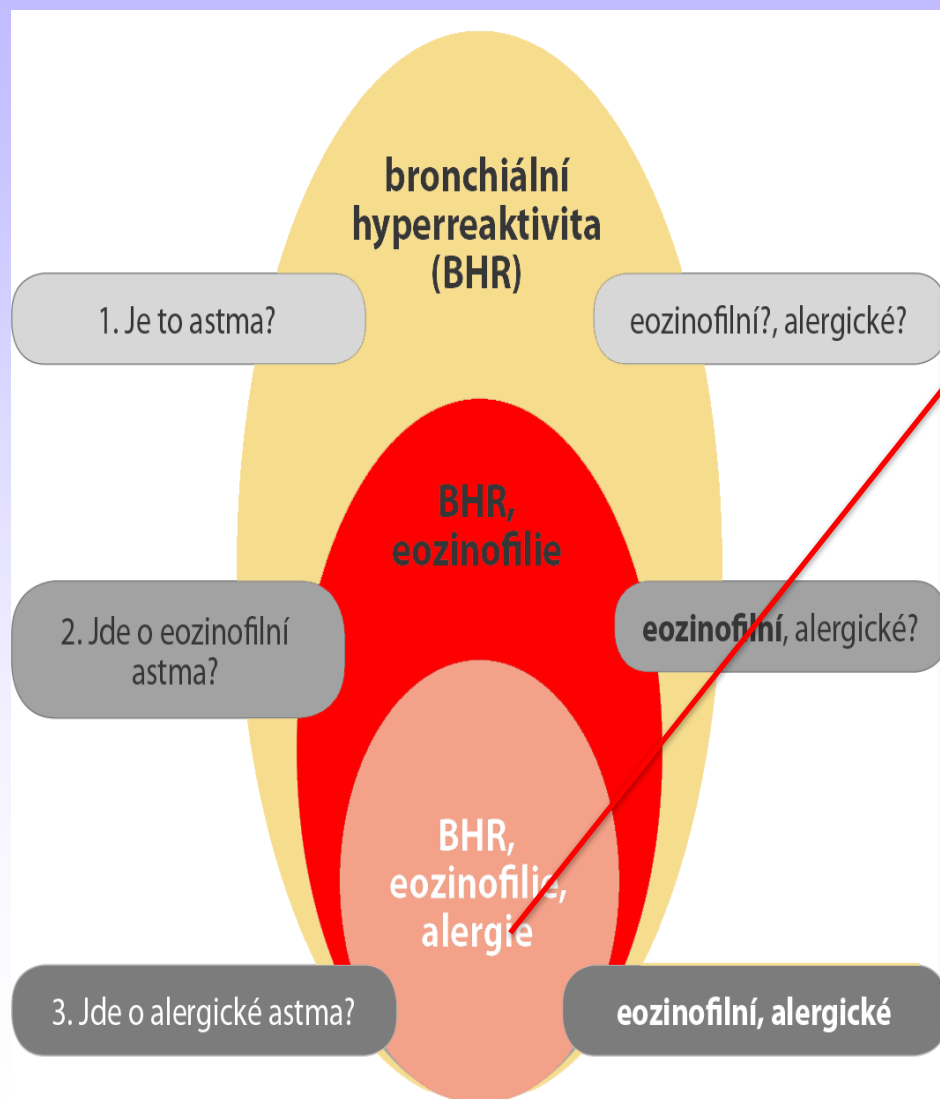
Se stoupající koncentrací celkového IgE se zvyšuje pravděpodobnost přítomnosti alergického astmatu

Se stoupající koncentrací celkového IgE se zvyšuje riziko těžších forem astmatu

## Nicméně:

- Vysoká koncentrace celkového IgE nemusí znamenat přítomnost alergie ani astmatu
- Nízké koncentrace celkového IgE nevylučují ani IgE mediovanou alergii, ani (alergické) astma

# 3-kroková diagnostika astmatu



## **Biomarkery alergie**

### **neprímé:**

- anamnéza !
- /koncentrace celk. IgE/

### **přímé:**

- kožní prick testace
- vyšetření specif. IgE (+ molekulární/komponentová dg.)

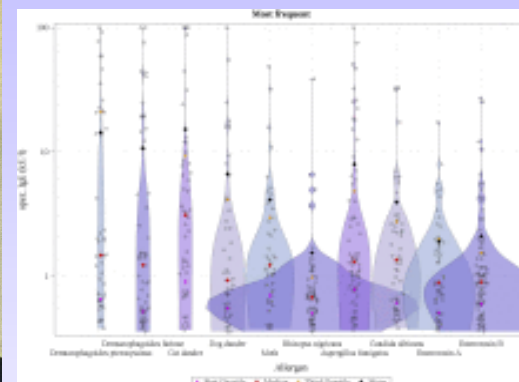
### **Nezapomenout na plísně !!**

(Alternaria, Cladosporium, Aspergillus..Candida)



# Cave na „důsledky“ účinné léčby!

## (Fixní) kombinace IKS/LABA (+SMART)

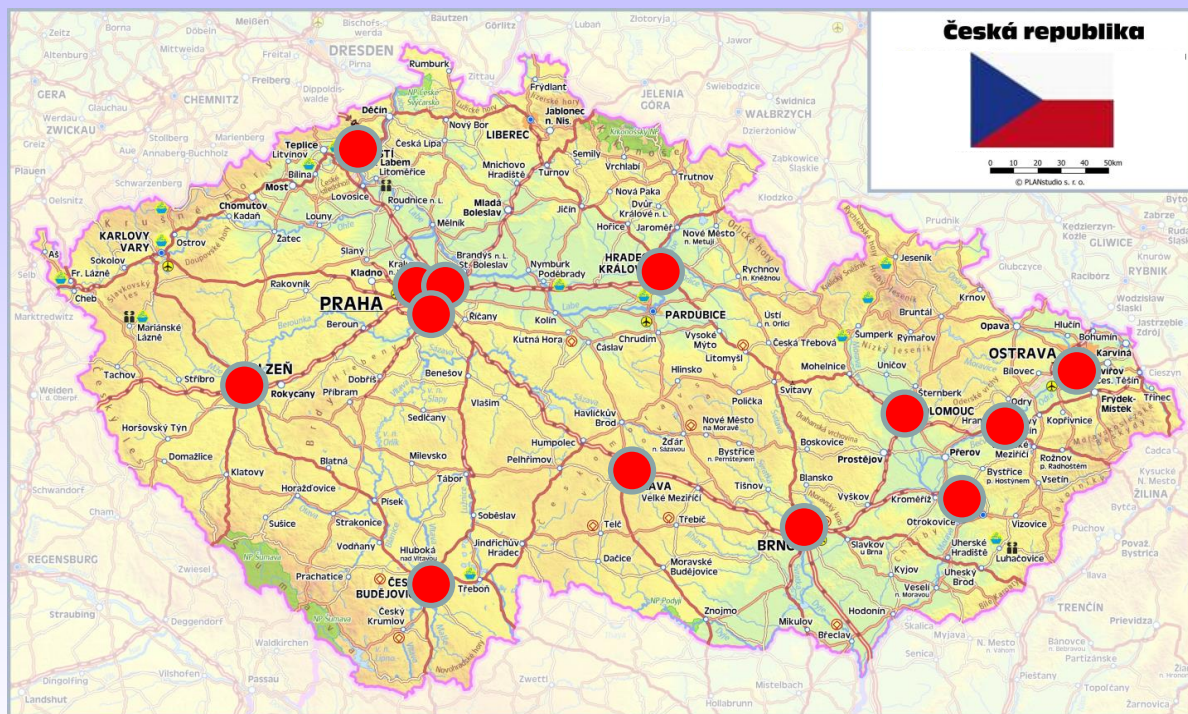


**Cave:** U více než 50% (51,5%) pacientů (v SRN) alergologicky „negativních“ byla při extenzivní testaci, zahrnující především S. aureus enterotoxin a širokou škálu mykotických alergenů alergie prokázána...

Polevuje snaha po hledání příčin nemoci (plísňové alergenů a profesní noxy)...

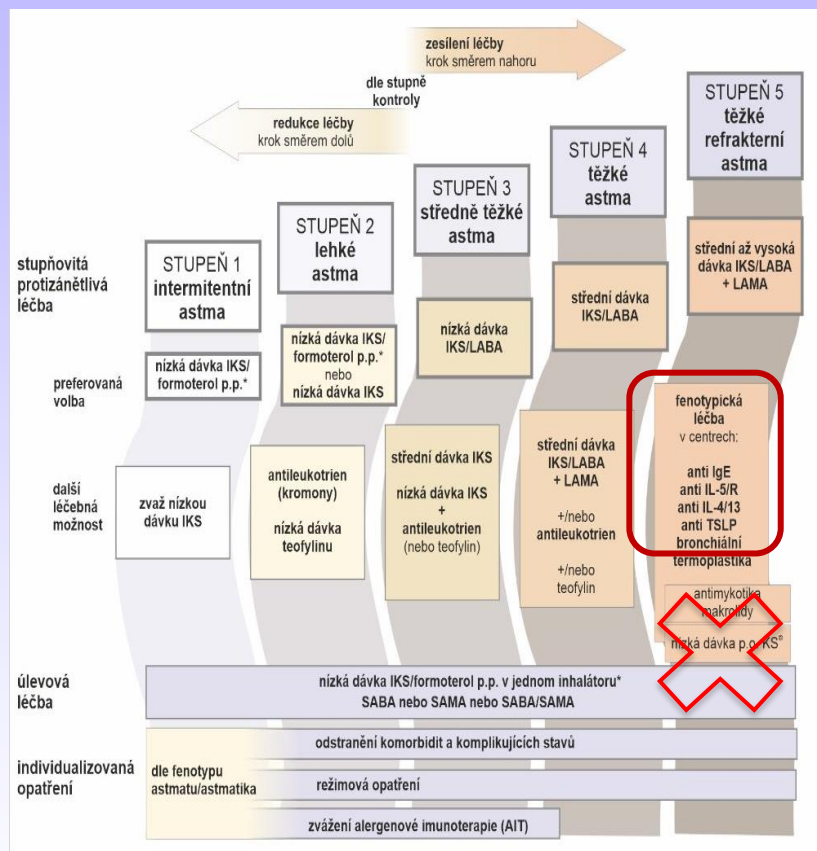
Schreiber J., et al. Nonatopic severe asthma might still be atopic: Sensitization toward Staphylococcus aureus enterotoxins. J Allergy Clinical Immunology 2019 Jun;143(6):2279-2280. Castanhinha S., et al. Pediatric severe asthma with fungal sensitization is mediated by steroid-resistant IL-33, J Allergy Clinical Immunology 2019, 136,2: 312-322

# Národní centra pro těžké astma (NCTA)



Plzeň  
Ústí nad Labem  
Praha (FN Motol)\*  
Praha (FN Bulovka)  
Praha (FTN)  
Praha (VFN)  
České Budějovice  
Jihlava  
Pardubice  
Hradec Králové  
Brno  
Olomouc  
Zlín  
Nový Jičín  
Ostrava

# Odesílání pacientů do centra: kdy odeslat?



DP ČPFS/ČSAKI, GEUM, 2023

Foto: archiv autora



Především v době, kdy spěje do **kortikodependence**

## Kortikodependentní astma:

- podávání SKT po dobu více než 6 měsíců

## Ohrožení kortikodependencí:

- více než 2 nárazy SKT/rok

## Riziko NÚ z vysokých dávek IKS:

- zvláště při kortikoid-senzitivních komorbiditách...

Odhadované klinicky ekvivalentní denní dávky IKS (v µg) pro dospělé a děti starší 12 let  
(Podle GINA 2022 a ERS/ATS 2014)

IKS	Nízká dávka	Střední dávka	Vysoká dávka
BDP pMDI*	200–500	>500–1000	>1000–2000
BDP DPI, pMDI*	100–200	>200–400	>400–1000
BUD DPI, pMDI*	200–400	>400–800	>800–1600
CIC pMDI	80–160	>160–320	>320
FF DPI	100		200
FP DPI, pMDI*	100–250	>250–500	>500–1000
MF pMDI*	200–400		>400

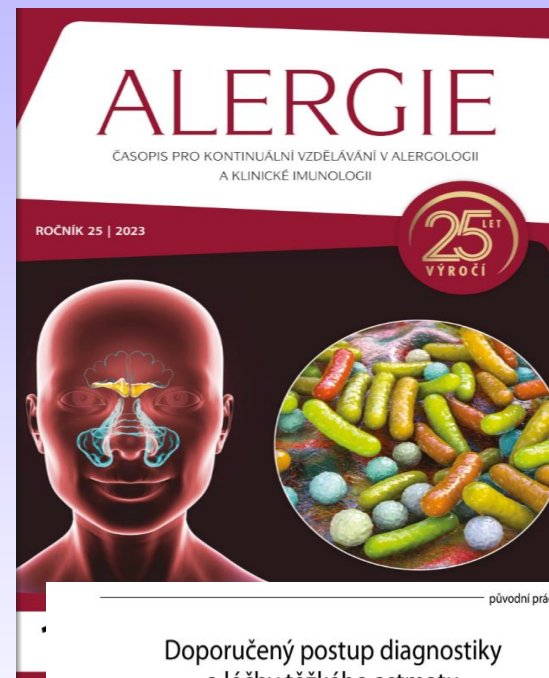
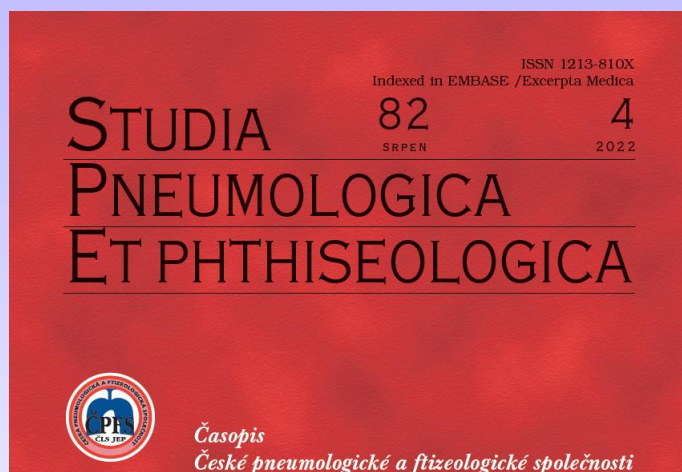
BDP – beklometazon dipropionát  
BUD – budesonid  
CIC – ciclesonid  
FF – flutikason furoát  
FP – flutikazon propionát  
MF – mometazon furoát

pMDI – tlakový dosovaný aerosol  
DPI – inhalací systém pro práškovou formu léku  
\* = standardní velikost částic  
B = extríné částice  
Blíže údaje o ekvivalenci, týkající se FF a MF nejsou v LQ, 2022 k dispozici.



# Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu

## Část 1. Odesílání pacientů do center



původní práce

122  
STUD. PNEUMOL. PHTHISEOL., 82, 2022, č. 4, s. 122–127

### Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu.

#### Část I. Odesílání pacientů do center

M. Teřl<sup>1,2,3</sup>, V. Sedlák<sup>1,4</sup> a I. Krčmová<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Česká pneumologická a ftyzeologická společnost (ČPFS),

<sup>2</sup>Česká společnost alergologie a klinické imunologie (ČSAKI),

<sup>3</sup>Klinika pneumologie a ftyzeologie, FN a LF UK v Plzni,

<sup>4</sup>Plicní klinika, FN a LF UK v Hradci Králové,

<sup>5</sup>Ústav klinické imunologie a alergologie, FN a LF UK v Hradci Králové

### Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu Část 1. Odesílání pacientů do center

Guidelines for diagnosis and treatment of severe asthma  
Part 1. Referring patients to centres

MILAN TEŘL<sup>1,2,3</sup>, VRATISLAV SEDLÁK<sup>1,4</sup>, IRENA KRČMOVÁ<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Česká společnost alergologie a klinické imunologie

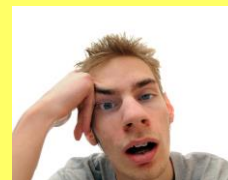
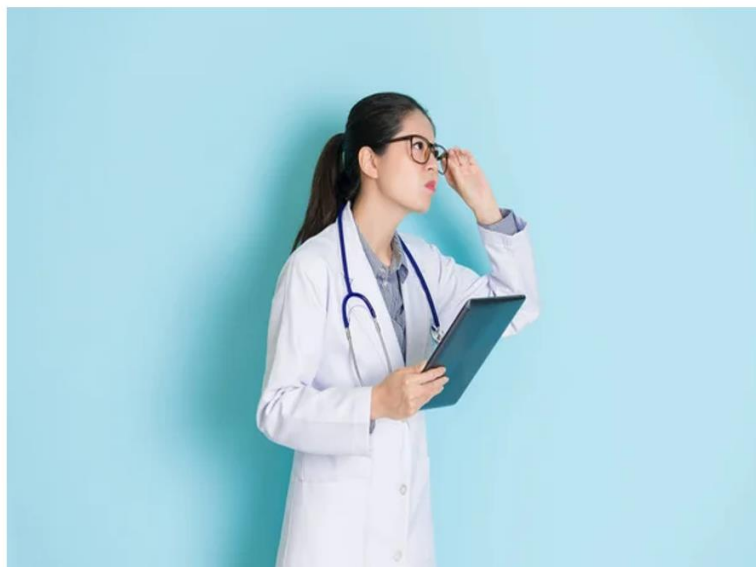
<sup>2</sup>Česká pneumologická a ftyzeologická společnost

<sup>3</sup>Ústav klinické imunologie a alergologie, FN a LF UK v Hradci Králové

<sup>4</sup>Klinika pneumologie a ftyzeologie, FN a LF UK v Plzni

<sup>5</sup>Plicní klinika, FN a LF UK v Hradci Králové

# Odesílání pacientů do centra: **jak** odeslat?



Poskytnout centrovým  
lékařům základní  
**dokumentaci**  
a vyplnit krátký  
**dotazník**

9. Výsledek dle inhalačních kortikosteroidů

☐ 9.1. Ne  
☐ 9.2. Ano

10. Pevnost kortikosteroidů – užívá pacient dle doporučení min. 5 mg prednisonu denně v rozmezí 6 měsíců v posledních 12 měsících?

☐ 10.1. Ne  
☐ 10.2. Ano

11. Průběh specifické léčby dle vyšetření v posledním měsíci

☐ 12.1. Ne  
☐ 12.2. Ano  
☐ 12.3. V minulosti

13. Anticholinergika

☐ 13.1. Ne  
☐ 13.2. Ano  
☐ 13.3. V minulosti

14. LABA

☐ 14.1. Ne  
☐ 14.2. Ano  
☐ 14.3. V minulosti

15. Antibiotika

☐ 15.1. Ne  
☐ 15.2. Ano

**Dodatečná vyšetření a komorbidity**

16. Odkdy má pacient zavedenou maximální dávku léků? (měsíc, rok)

17. Počet dokumentovaných těžkých exacerbací za posledních 12 měsíců (z nichž jedna zdravotnického zařízení a poskytnutí SMS nejpozději 3 dny)

18. Výsledky srovnání – nejhorší výsledek za poslední rok – parametry FEV<sub>1</sub> – % normy

19. Prokázané komorbidity

☐ 19.1. Rhinokonjunktivní syndrom  
☐ 19.2. Systémové onemocnění  
☐ 19.3. Systémové onemocnění  
☐ 19.4. Tracheobronchální dysplazie  
☐ 19.5. Srdcoví selhání

☐ 19.6. Psychiatrické onemocnění  
☐ 19.7. Růžoví nemoci jazyka  
☐ 19.8. Oběť (BMI > 35)  
☐ 19.9. Alergická reakce (zpracování)  
☐ 19.10. Alergická reakce (zpracování)  
☐ 19.11. NERD (ASIANA syndrom)

Prostředkem Procento o přiložení zdravotní dokumentace pacienta, napl. ve formě PDF

## Informace od ošetřujícího specialisty :

- podkladem pro potvrzení definitivní dg. AB, jeho závažnosti a fenotypizaci centrovými lékaři

**Pro možnost zavedení biologické léčby je zásadní triáda tří údajů z posledních 12 měsíců:**

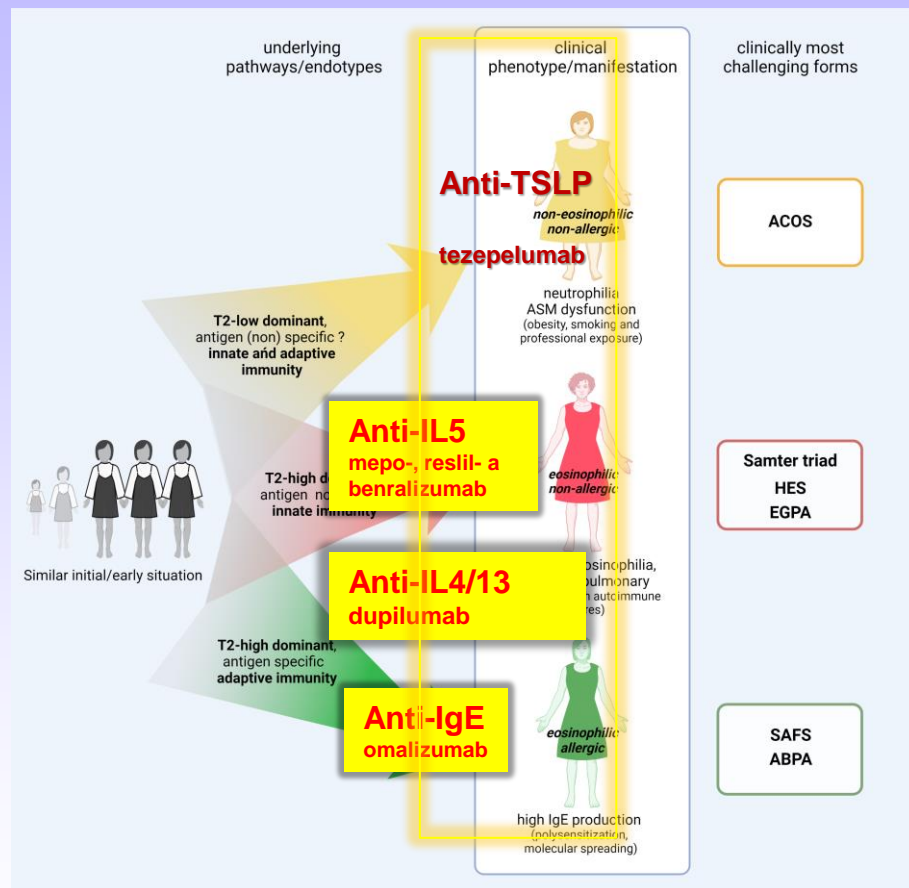
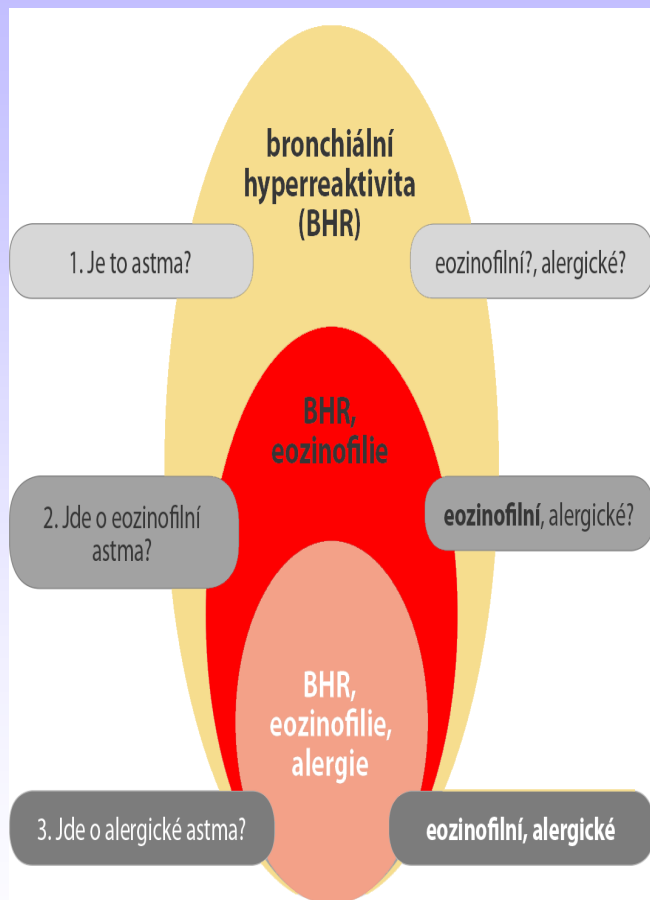
- I) výsledky vyšetření **eozinofilie** v diff. krevním obraze
- II) dokumentování těžkých **exacerbací**
- III) informace o ev. podávání dlouhodobé **systémové kortikoterapie**



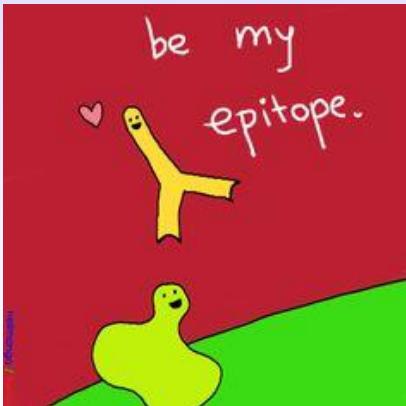
**Dostupnost DP včetně dotazníku:** Časopisy SPP a Alergie, [www. stránky ČPFS](http://www.stranky.CPFS) a ČSAKI, přímo pak na <https://www.tezke-astma.cz/>



# Proč vyšetřovat eozinofilii a alergii?



# Biologická léčba astmatu



## Monoklonální protilátky, ev. fúzní proteiny

Vzhledem k jejich **velikosti** není možné p.o.,  
ale pouze **parenterální** podávání:

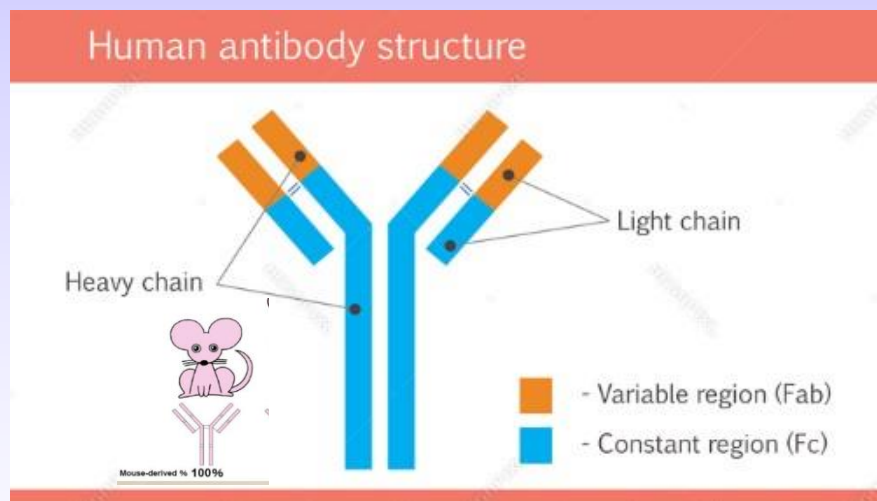
nejčastěji injekčně (většinou s.c. nebo i.v.)  
vzácně inhalačně (pitakinra)

Působí především na povrchu buněk nebo extracelulárně  
(povrchové receptory buněk, cytokiny v oběhu, atp.).

Název končí na „**(m)ab**“ (**m**onoclonal **a**nti**b**ody)  
(Omalizum**ab**, mepolizum**ab**...)

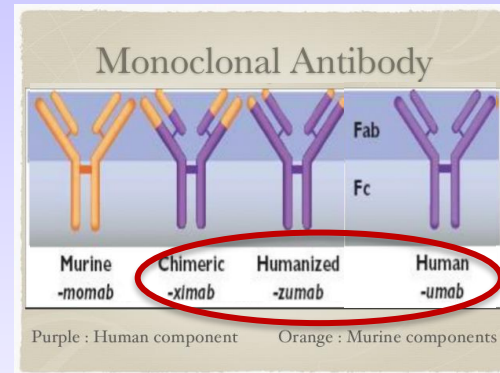
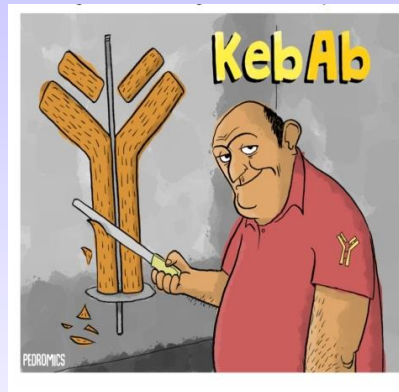
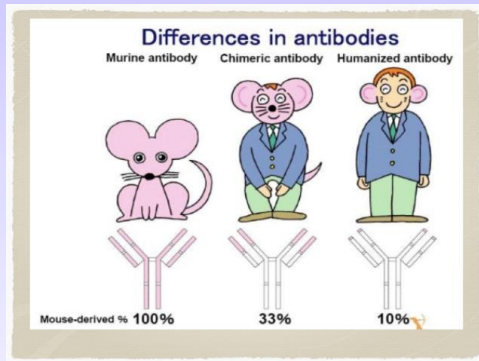
K biologické léčbě astmatu jsou používány především **monoklonální protilátky (MP)**

# Monoklonální protilátky: proces „humanizace“



V zájmu minimalizace ev. nežádoucích účinků jsou původně myší MP humanizovány

# Monoklonální protilátky: proces „humanizace“ a **názvosloví**



**V konečném názvu protilátky je skrytě deklarována míra její „humanizace“ ...**

Zdroj: <https://www.google.cz/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fimage.slidesharecdn.com%2Fmab-140714121940-phpapp02%2F95%2Fmonoclonal-antibody-32-638.jpg%3Fcb%3D1405340480&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.slideshare.net%2Fdrashutoshtiwar%2Fmonoclonal-antibody-36962354&tbid=rLHsBIZZ-MjvJM&vet=12ahUKEwi54uewtP3qAhWKKKQKHVh-Ar8QMygcegUIARDMAQ..i&docid=u7drdihL7zWHM&w=638&h=479&q=humanized%20monoclonal%20antibody&ved=2ahUKEwi54uewtP3qAhWKKKQKHVh-Ar8QMygcegUIARDMAQ>  
<https://homesecurity.press/quotes/humanized-monoclonal-antibody.html>  
<https://twitter.com/pedrovelica/status/892109705920864258>  
<https://www.slideshare.net/sarjuzilate/monoclonal-antibodies-in-therapeutics>





Astma je dobře a jednoduše  
léčitelné onemocnění...





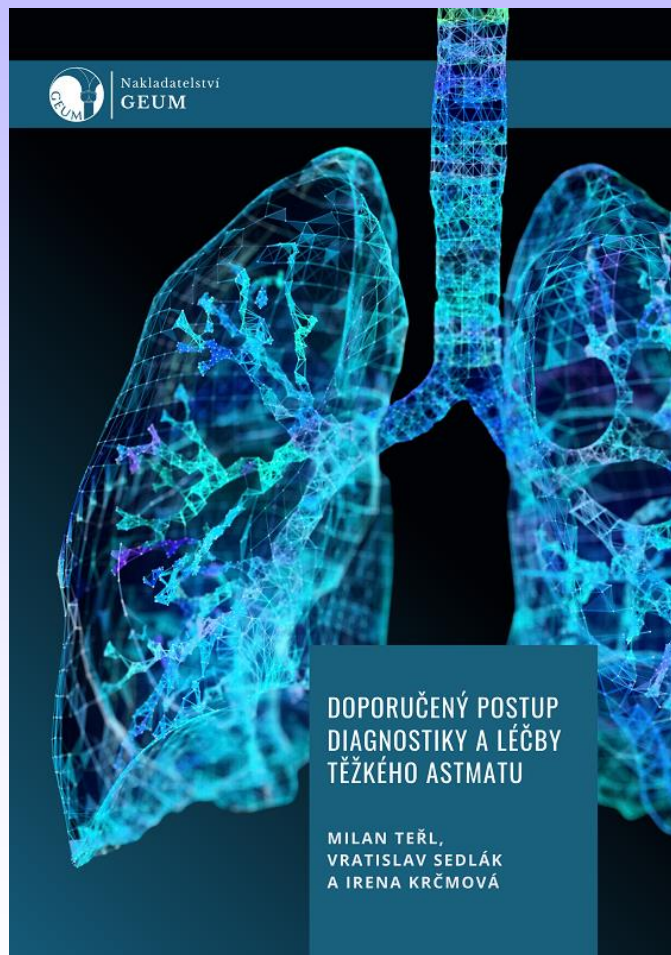
Milan Teřl et al.



**Doporučený postup  
diagnostiky a léčby  
bronchiálního astmatu**



Nakladatelství  
**GEUM**

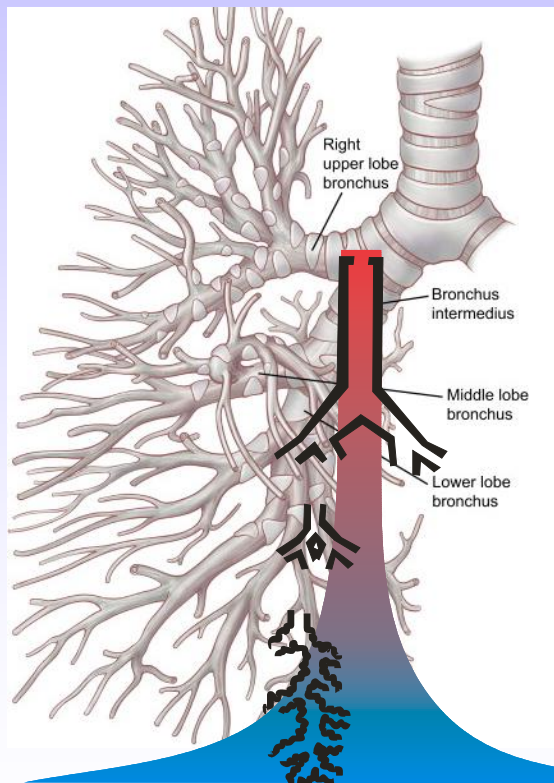


**DOPORUČENÝ POSTUP  
DIAGNOSTIKY A LÉČBY  
TĚŽKÉHO ASTMATU**

MILAN TEŘL,  
VRATISLAV SEDLÁK  
A IRENA KRČMOVÁ

# Onemocnění malých DC u astmatu

## Fyziologie a funkční vyšetření

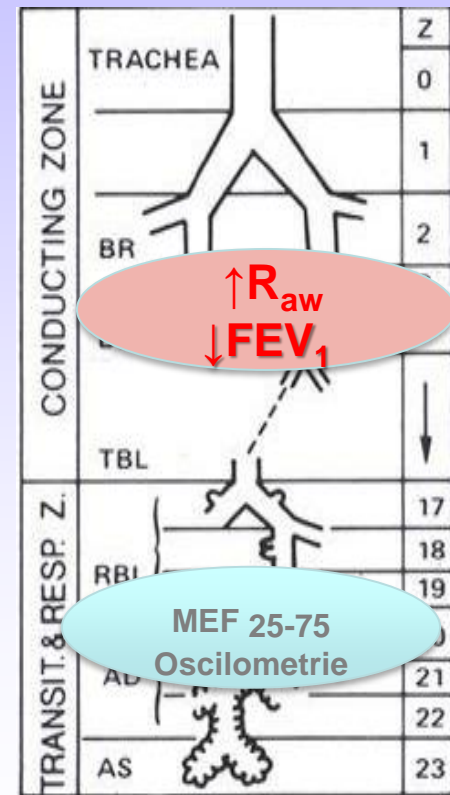


### Centrální DC

80-90% odporu

### Periferní (malé) DC

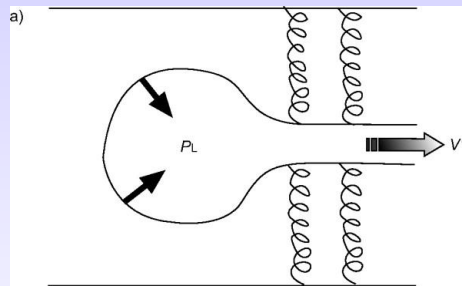
10-20% odporu



# Onemocnění malých DC u astmatu

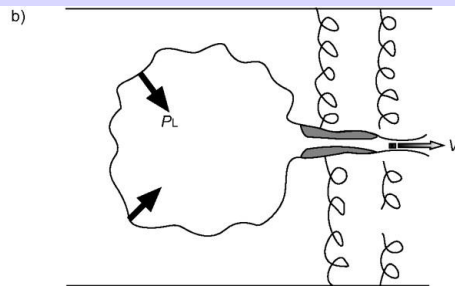
## Patofyziologie – dynamická hyperinflace

Zdravý člověk



CHOPN, těžké astma

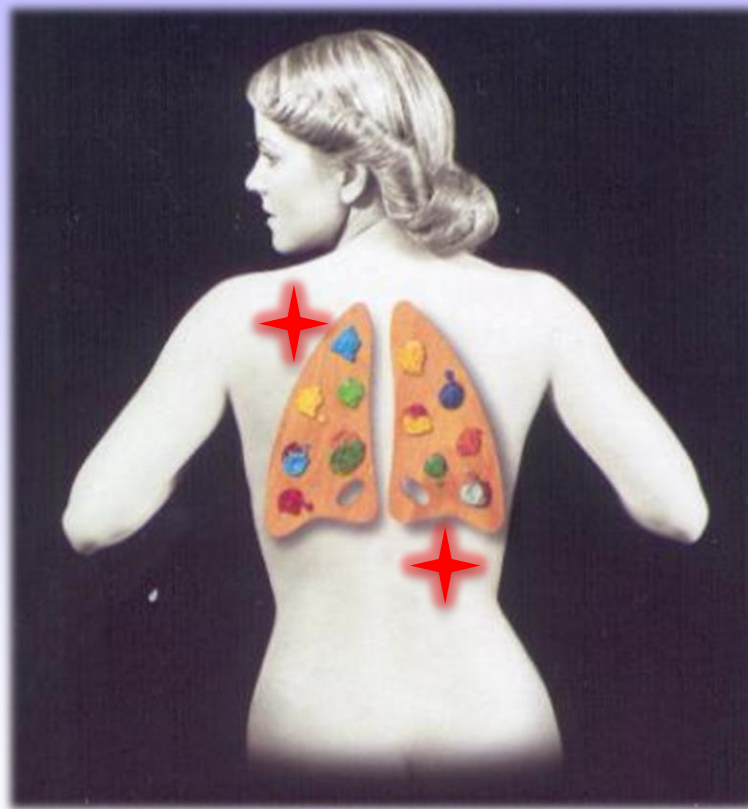
kde dominuje postižení  
malých DC (= SAD)



Fenomén air trappingu (= uvěznování vzduchu)

→ **/dynamická/ hyperinflace** (volumen pulmonum auctum)

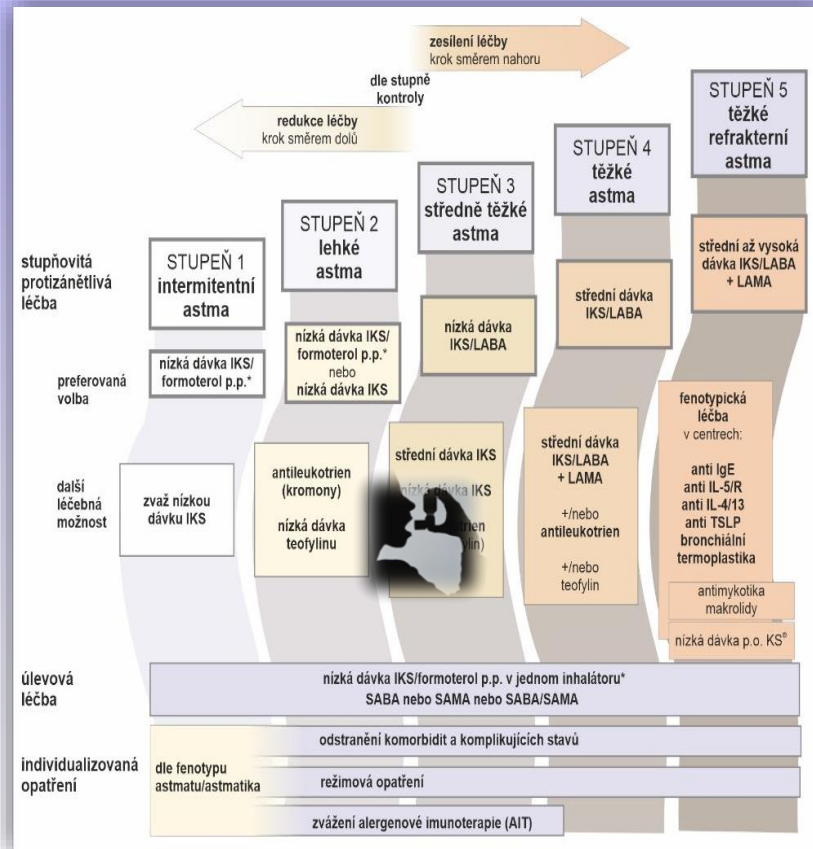
# Trvající neuralgický bod astmatologie....





# Trvající neuralgický bod

**Adherence  
a inhalační  
technika**  
preventivní  
protizánětlivé léčby



**Řešení**

**lékové záznamy**



„[www.mujiinhalator.cz](http://www.mujiinhalator.cz),

<https://www.fnhk.cz/plic-aplikace-inhalacnich-leku-edukacni-videa/ceske-verze>

Děkuji Vám za pozornost

