
Část II. Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu dospělých

Druhá část DP je určena zvláště pro lékaře, pracující v centrech pro těžké astma. Není konkurencí podrobných doporučujících algoritmů managementu těžkého astmatu.^{3,4,21,26,32,35,39,42,50,58,75, 88,90,92}

Je pojata především jako zdroj informací, ulehčující orientaci při složitém rozhodování „**co s ní(m)**“ – při vědomí, že pestrost klinických situací v oblasti těžkého astmatu neumožňuje podat vše řešící doporučení.

Posláním DP je poukázat na úskalí a zásadní problémy při definitivní identifikaci a charakteristice těžkých astmatiků v centrech a předložit terapeutická východiska při zjištění rezistence na klasickou léčbu.

DP nabízí pragmatickou trajektorii, kdy cesta ke správné endo/fenotypové diagnóze („eufenotypu“) je zároveň cestou k volbě optimálně cílené, především biologické léčby.

Oblast kritické reevaluace pacientů v centrech představuje výzvu k zapojení nejen medicíny založené na důkazech, ale i „ars medici et medicinae“. Přehledným pomocníkem při diagnosticko-terapeutickém rozhodování je obrázek 3.

A. Identifikace a fenotypizace těžkého astmatu (astmatika)

A1. Jedná se skutečně o těžké astma, rezistentní na standardní léčbu?

A2. Je dané astma eozinofilní (T2-high)?

A3. Pokud je astma eozinofilní, je dominantní příčinou přítomnost alergie?

B. Cílená léčba těžkého astmatu

B1. Výběr iniciační cílené léčby

B2. Hodnocení efektivity cílené léčby

B3. Deeskalace systémové kortikoterapie

B4. Změna (switch) cílené léčby

B5. Kombinace biologik v léčbě astmatiků

B6. Léčba za specifických situací (AFAD, ACO, BE, HES, EGPA, gravidita)

A. Identifikace a fenotypizace těžkého astmatu (astmatika)

K identifikaci skutečně těžkého astmatika a aktuálně rozhodujícího endo/fenotypu doporučujeme v centrech kriticky revidovat zodpovězení tří otázek, vycházejících z tříkrokového konceptu diagnostiky a léčby astmatu v ČR.¹²¹

1. Jedná se skutečně o (těžké) astma, rezistentní na standardní léčbu?
2. Je dané astma eozinofilní (T2-high)?
3. Pokud je astma eozinofilní, je dominantní příčinou přítomnost alergie?

Je nutno zdůraznit, že jednotlivé zánětlivé mechanismy (endotypy) a s nimi spjaté „jednoznačné“ fenotypy představují didaktické zjednodušení. Od samého počátku, a zvláště pak s narůstajícím časem a tíží nemoci, stoupá pravděpodobnost jejich prolínání, resp. kombinací.

V kontrastu od většinou dobře etiopatogeneticky čitelných iniciálních stadií astmatu (ideálně u steroid naivních pacientů), bývá klinická realita těžkých astmatiků mnohem více a častěji zatížena okolnostmi, které identifikační proces jak vlastní tíže nemoci, tak typu zánětu komplikují.

Ve výsledku však přesto u většiny astmatiků jeden z uvedených mechanismů dominuje.

Cesta ke správné diagnóze (nalezení endo/fenotypického souladu = „eufenotypu“) u těžkých astmatiků zahrnuje nejen důsledné vyhodnocení **aktuálních laboratorních a klinických biomarkerů**.

Zásadní se jeví posouzení laboratorních biomarkerů **v běhu času** s ohledem na klinické souvislosti.

Vedle prospektivního sledování (mj. při exacerbacích a/nebo za redukce léčby) se jedná především o důslednou anamnézu, spojenou s revizí dostupných nálezů z minulosti.

Laboratorní biomarkery

Podstatnými laboratorními biomarkery jsou: celkové a zvláště specifické IgE, eozinofilie v diff. krevním obraze (AEC), FeNO, ev. i parametry (auto)imunity – a jejich interpretace vždy s ohledem na intenzitu a délku inhalační (ev. systémové) kortikoterapie a přítomnost komorbidit.

Klinické biomarkery

Podstatnými klinicko-anamnestickými údaji (= biomarkery v širším smyslu) jsou: doba propuknutí, ev. změny charakteru astmatu, projevy atopie a alergií, nosní polypózy, intolerance ASA/NSA, reverzibilita bronchiální obstrukce, odpověď na inhalační/systémové kortikosteroidy, kouření a profesní expozice.

A1. Jedná se skutečně o těžké astma, rezistentní na standardní léčbu?

K zodpovězení této výchozí otázky je klíčové posoudit, zda rozhodující příčinou pacientových (dechových) potíží je opravdu astma a pokud ano, zda se skutečně jedná o jeho nejtěžší formu.⁵⁶

V těchto souvislostech nabývají zvláštního významu nejen medicínské, ale i sociální okolnosti a osobnostní charakteristiky pacienta.

Někdy se o astma vůbec nejedná. Jindy je sice přítomno, ale samo o sobě není těžké a základní problém je v komorbiditách, expozicích atp. Případně se jedná o těžké astma, avšak je možné jej uvést pod plnou kontrolu optimalizací maximální standardní léčby a zlepšením spolupráce pacienta.

Diagnostický problém mohou představovat pacienti s dominujícím postižením průdušek ve smyslu SAD (nemoc malých dýchacích cest, small airways disease).

Patologické změny v oblasti malých dýchacích cest (rozměr pod 2 mm) navozují jejich dysfunkci a bronchiální obstrukci, vedoucí zejména k nočním paroxysmům dušnosti a/nebo k námahové dušnosti (zde m.j. z dynamické hyperinflace).¹³⁶

Zavádějící v těchto případech je skutečnost, že při spirometrii mohou být parametry FEV₁ normální. Měření dysfunkce malých dýchacích cest je v praxi málo rozšířené, je možné ji posoudit impulzní oscilometrií, hodnocením vyplavování vydechovaného dusíku (SBWOT) a měřením alveolární koncentrace oxidu dusnatého. Patologické výsledky těchto měření korelují s tíží příznaků astmatu a to i u pacientů s normální hodnotou FEV₁.¹³⁷ Na dysfunkci malých dýchacích cest je vhodné myslet zejména při zvýšeném poměru RV/TLC vyšetření, stejně tak při zvyšování RV v čase, ev. při výrazných rozdílech VC vs VC_{max}. SAD vídáme častěji u pacientů s anamnézou nikotinismu (viz dále ACO). V klinické praxi je u pacientů se SAD vhodné použití inhalačních léků se zvýšenou schopností periferní depozice (extrajemné částice), které umožňují lepší účinnost při celkově menší dávce vdechovaného léku.

V rámci vstupního vyšetření pacienta v centru proto doporučujeme zodpovědět si následující otázky:

- Jak byla stanovena původní diagnóza astmatu, byla kritéria pro astma objektivizována (reverzibilita bronchiální obstrukce, resp. průkaz bronchiální hyperreakivity)?
- Je léčba astmatu odesílajícím lékařem správně nastavena a byly vyčerpány všechny léčebné možnosti?
- Můžeme pacienta považovat za adherentního k předepisované léčbě, ovládá inhalační techniku a můžeme objektivně prokázat jeho spolupráci? (využívání přístupu do lékových záznamů SÚKL, aplikací v chytrých telefonech, připomínajících pacientovi nutnost použití léku – některé jsou i elektronicky spojeny s novými typy inhalátorů, dále domácí měření PEFr a ev. deník symptomů)
- Jaká jsou přidružená onemocnění a možné komplikující faktory a do jaké míry byly dosud ovlivněny?

Odpovědi na výše uvedené otázky by měly pomoci rozhodnout, zda se jedná o **obtížně léčitelné astma** (OLA) nebo **těžké refrakterní astma** (TRA).

Pojem „refrakterní“ astma doporučujeme používat (na rozdíl od doporučení dle GINA) i nadále – a to pro pacienty, kteří jsou refrakterní ke „klasické“ maximální farmakoterapii.

V případě **TRA** je nemoc skutečně refrakterní navzdory maximální farmakoterapii, se kterou pacient dobře spolupracuje.^{15,36,90,93} V takových situacích je žádoucí, po určení eufenotypu astmatu s pomocí biomarkerů, zvážit cílenou, nejčastěji biologickou léčbu.

V případě **OLA** je nedosažitelnost kontroly nemoci většinou podmíněna nízkou adherencí, nesprávnou inhalační technikou a/nebo nekontrolovanými, ev. nepoznanými komorbiditami/onemocněními.

Některé komorbidity ovlivňující průběh astmatu jsou v přímé etiopatogenetické souvislosti (alergická rýma, CRSwNP), jiné probíhají paralelně s astmatem a mohou jeho projevy zhoršovat a/nebo imitovat (GER/EERJCH, tracheobronchomalacie, ICHS).

Nejčastějšími komorbiditami (těžkého) astmatu jsou:^{50,58,119}

- chronická rinosinusitida, zvláště s nosními polypy (CRSwNP),
- extraezofageální refluxní nemoc jícnu (EERJCH),
- obezita,
- dyskineze hlasivek (vocal cord dysfunction),
- syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSAS),
- psychosociální komorbidita a okolnosti (anxieta, deprese, účelové jednání, sociální nouze, simplicita, stáří a demence),
- tracheobronchomalacie³⁸,
- potravinové alergie/anafylaxe.

V uvedených souvislostech zejména odpověď na výchozí otázku, tj. zda je diagnóza (těžkého) astmatu skutečně správná, je klíčová.

Těžké astma může napodobovat (anebo významnou měrou přispívat k dechovým potížím astmatika, jehož astma samo o sobě není těžké) celá řada onemocnění – CHOPN, levostranné srdeční selhávání, tromboembolická aj. plicní hypertenze, intersticiální onemocnění, bronchiektázie, cystická fibróza, recidivující infekty při imunopatologiích, obstrukce dýchacích cest cizím tělesem či nádorem aj.

K jejich odhalení je zapotřebí provedení řady specializovaných, cíleně indikovaných vyšetřovacích metod (bronchoskopie, HRCT, plicní difuze, hladina A1AT v krvi, široká imunoalergologická laboratoř, echokardiografie atd). Proto je důležité, aby při péči o těžké astma byl pacient vyšetřován pneumologem a alergoimunologem ve společné koordinaci a pokud míra závažnosti udávaných symptomů a zejména dušnosti je disproporční vůči objektivnímu/funkčnímu nálezu, doplnit i vyšetření kardiologem, ev. dalšími specialisty.

A2. Jedná se o eozinofilní astma?

Zodpovězení této otázky představuje v případech těžkých astmatiků často největší problém.

Zlatým standardem k potvrzení, zda je přítomen eozinofilní zánět v dýchacích cestách, je cytologické vyšetření sputa^{82,116}, spojené s technickou a časovou náročností.

Ještě náročnější jsou biopsie bronchiální sliznice a bronchoalveolární laváže, indikované vzácně ve specifických případech (diferenciální diagnóza a/nebo potvrzení orgánového poškození u hypereozinofilního syndromu, resp. EGPA).

V klinické praxi většinou vystačíme s dobře dostupnými laboratorními biomarkery, tj. vyšetřením FeNO a AEC. Normální „přísné“ diskriminační hodnoty ve zdravé populaci jsou pro FeNO ≤ 25 ppb a pro AEC ≤ 150 –300 buněk/ μ l.^{21,26,50,54,122,139,140}

K eozinofilnímu (=T2-high) typu zánětu mohou vést jak mechanismy imunity vrozené (antigen nespecifické, nealergické), tak mechanismy imunity získané (antigen specifické, alergické). Blíže viz obr. 3.

V iniciálních stádiích astmatu, resp. u steroid naivních nekouřících astmatiků, bývá verifikace přítomnosti eozinofilního zánětu průdušek většinou snadná.

Ideální je stanovení **FeNO** před zahájením protizánětlivé léčby, protože po zavedení IKS dochází k jeho rychlému poklesu (v řádu dní).⁴⁸

Problematictější bývá vyšetřování a interpretace zastoupení **eozinofilů** v periferní krvi.

Pokud je eozinofilní zánět v dýchacích cestách velmi výrazný (často např. již na začátku/při propuknutí nealergického eozinofilního fenotypu), bývá provázen i eozinofilií periferní krve, zvláště při koincidenci s CRSwNP.

Oproti tomu u pacientů s alergickým fenotypem astmatu nebývá eozinofilie periferní krve často vůbec přítomna (výjimkou bývají nemocní při extrémní senzibilizaci, ev. někteří se současnou těžkou atopickou dermatitidou).

Z praktického hlediska lze vycházet ze skutečnosti, že každé alergické astma je ze své imunopatogenetické podstaty zároveň eozinofilní.^{22,24,62} Jsou-li proto klinicko-anamnestické souvislosti přesvědčivé – tj. pacient má objektivizována „funkční“ kritéria astmatu a je potvrzena klinicky korelující alergie – není nutné na vyšetření/potvrzení eozinofilie v rámci iniciální diagnózy alergického astmatu trvat.¹²¹

Opačný pól problematiky představují astmatici, kdy příčina (hyper)eozinofilie spočívá mimo astmatický zánět průduškové stěny. Vedle již zmíněné CRSwNP (ev. atopické dermatitidy) se může jednat o projev parazitárních a autoimunitních onemocnění včetně vaskulitid, resp. jiných forem hypereozinofilního syndromu (viz dále kapitola B6).

Podstatně problematictější bývá průkaz aktuálně významného T2-high (= eozinofilního) zánětu v průduškách u pacientů s těžkým astmatem – tím spíše v souvislostech, že k indikaci, resp. úhradě biologické léčby bývá vyžadováno dokladování konkrétní hodnoty eozinofilů v periferní krvi,^{141,142} eventuálně i hodnoty FeNO.¹⁴³

Hodnoty AEC pro indikaci biologik dle SPC, resp. úhradových kritérií SÚKL jsou pravidelně vyšší (300–400 buněk/ μ l) než parametry uváděné k detekci eozinofilního

typu zánětu u pacientů na vysokých dávkách IKS či SKT dle doporučení autorit (150 buněk/ μ l).⁵⁰ – viz tab. 2.

V uvedených souvislostech lze při úvaze o konkrétní biologické léčbě v některých klinických situacích – zvláště při současné existenci typických klinických biomarkerů (např. nosní polypy) – využít i starší laboratorní výsledky dokumentující zvýšení AEC (např. před operací polypů či zavedením dlouhodobé SKT).

S postupujícím časem a tíží astmatu se totiž zvyšuje pravděpodobnost potlačení uvedených přímých/laboratorních biomarkerů eozinofilie nejen vlivem eskalující protizánětlivé léčby, ale i v důsledku koexpozic a komorbidit, včetně imunosenescence.^{4,11,64,74,97,116,122,139,144,145,146,147,148,150}

K odhalení pravděpodobné existence „zastřených/skrytých“ původních eozinofilních endotypů doporučujeme cíleně pátrat po přítomnosti klinicko-anamnestických údajů (tj. biomarkerů v širším slova smyslu), typických pro jeden ze dvou jejich subtypů (blíže viz také tab. 3).

Tab. 2: Pragmatické biomarkery eozinofilie u TRA (pacienti na vysokých dávkách IKS a/nebo na SKT)^{21,40,64,110,118,122,135,139,173}

Laboratorní parametr (biomarker)	pozitivní hodnota
FeNO*°	≥ 20 ppb
Eozinofily	
v periferní krvi (absolutní hodnota)**°	≥ 150/mm ³
ve sputu (diferenciální rozpočet)°°	≥ 2 %
Eozinofilie je nepřímo podporována „klinickými biomarkery“	
• Průkaz klinicky relevantních alergií • Průkaz signifikantní bronchiální hyperreakivity, tj. reverzibilita bronchiální obstrukce (FEV₁ + 12 %)^{***} • Dobrá odpověď na (I)KS (zároveň ale obvykle pouze částečná) • Přítomnost nebo anamnéza nazálních polypů nebo ORL chirurgického zákroku • Aspirinová/NSAID senzitivita (NSAID exacerbated respiratory disease, NERD) • Časté exacerbace	

*FeNO: Není validní u kuřáků a v případě některých pracovních expozic.

**Eozinofily: Pozitivita může být způsobena také některými dalšími onemocněními (atopická dermatitida, helmintózy, HES, EGPA ad.)

***Signifikantní dlouhodobý eozinofilní zánět může vést k ireverzibilní remodelaci.

°Doporučuje se opakované měření během exacerbací a/nebo před eskalací terapie (zejména zahájení nebo zvýšení dávky SKT).

°°U pacientů léčených SKT je nejvhodnější stanovení eozinofilů ve sputu.

FeNO – oxid dusnatý ve vydechaném vzduchu, ppb – jedna miliardtina z celkového počtu, IKS – inhalační kortikosteroidy, NSAID – nesteroidní antiflogistika, HES – hypereozinofilní syndrom, EGPA – eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou, SKT – systémová kortikoterapie

Pro **eozinofilní alergický** (atopický) eufenotyp je charakteristický vznik v dětství, často předcházený či provázený atopickou dermatitidou a/nebo alergickou rinokonjunktivitidou. Narůstající tíže bývá spojena s rozšiřováním senzibilizačního spektra (viz kapitola A3).

Pro **eozinofilní nealergický** eufenotyp je charakteristický vznik v dospělosti a nepřítomnost klinicky významné alergie. Narůstající tíže bývá častěji spojena s přítomností chronické rinosinusitidy s polypy, ev. i s intolerancí ASA/NSA (NERD) – viz Samterova trias.

V klinické praxi doporučujeme využít každé příležitosti, která může vést k elevaci do té doby normálních hodnot laboratorních biomarkerů eozinofilie. Jedná se především o období exacerbací. Nehledě na jejich příčinu, je na místě následující apel:

Při každé těžší exacerbaci astmatu, dříve než přistoupíme k eskalaci léčby (především podání systémové kortikoterapie), je žádoucí vyšetření diferenciálního krevního obrazu, ev. i FeNO.

V situacích, kdy v době exacerbace nebyla uvedená vyšetření provedena, doporučujeme jejich opakování nejdříve až s odstupem dvou týdnů, optimálně až dvou měsíců po ukončení nárazu kortikosteroidů, event. na co nejnižší udržovací dávce a vyšetření opakovat 2–3×.^{3,26,50}

Pokud je při exacerbaci astmatu vyšetření diferenciálního krevního obrazu doplněno o vyšetření CRP, mohou nám výsledky napomoci nejen k diferenciaci T2-high vs. low endotypu, ale rovněž k určení pravděpodobné příčiny/typu exacerbace (bakteriální etiologie se zvýšením CRP, ev. i neutrofilů a nízkým FeNO).^{17,22,74,116,133}

NEJČASTĚJŠÍ PŘÍČINY ZASTŘENÍ EOZINOFILNÍHO ENDOTYPU

Vliv léčby

Nejen dlouhodobá či opakovaná SKT, ale i déletrvající podávání vysokých dávek IKS může vést k normalizaci nejen FeNO, ale i počtu eozinofilů v periferní krvi^{68,141,151} a astma se může jevit jako non-eozinofilní, resp. neindikované k antieozinofilní biologické léčbě.

V těchto případech (vedle již uvedeného doporučení vyšetřovat eozinofilii v době exacerbací)⁵⁰ je možné se výjimečně pokusit o demaskování eozinofilního endotypu kontrolovanou (!) redukcí dosavadní léčby.^{26,116,131} Nejvyšší opatrnosti a pečlivé monitorace (ev. za hospitalizace) je zapotřebí při deeskalaci SKT u pacientů na dlouhodobé kortikoterapii, kteří jsou léčeni dávkami výrazně přesahujícími denní sekreční ekvivalent 5 mg prednisonu, u nichž hrozí rizika detrakčního syndromu, funkčního hypokortikalismu až Adissonské krize¹⁵² (blíže viz kapitola B3, Deeskalace SKT).

Vliv koexpozic

Mezi prakticky nejvýznamnější expozice, které vedou většinou k zastření obou eozinofilních endotypů, patří bezesporu kouření cigaret a jiné formy tabakismu.

„Dezintegrace“ T2-high směrem k T2-low endotypu může nabývat různých podob – od přidružení některých T2-low charakteristik přes vyváženou kombinaci až po dominanci T2-low charakteru zánětu.

S pravděpodobnou přítomností známek CHOPN (neutrofilie), resp. přítomností ACO je třeba počítat u většiny astmatiků s anamnézou výraznějšího kuřáctví, zvláště při náloži více než 10 PY (balíčkoroků).^{33,50,65,114}

Další expozice, jejichž dopady na původní eozinofilní endotyp mohou být podobné kouření, představují některé environmentální a profesní noxy (zvláště nízkomolekulární = LWMA a současně vysoce reaktivní chemikálie = RAC).⁸

Vliv komorbidit

Pravděpodobnost (spolu)přítomnosti neutrofilní složky zánětu v průduškové stěně, ev. i v periferní krvi astmatiků stoupá se stupněm obezity, GERD a v případech recidivujících či chronických respiračních infekcí, včetně bronchiektázií.^{30,134,156}

A3. Pokud je astma eozinofilní, je dominantní příčinou přítomnost alergie?

Východisko k zodpovězení této otázky opět skýtá – i v případech těžkého astmatu – důsledná anamnéza a v jejím kontextu pak posouzení nejen aktuálních, ale také předchozích, tj. historických laboratorních nálezů, v nichž rozhodující roli hraje průkaz konkrétních (specifických) alergických senzibilizací.

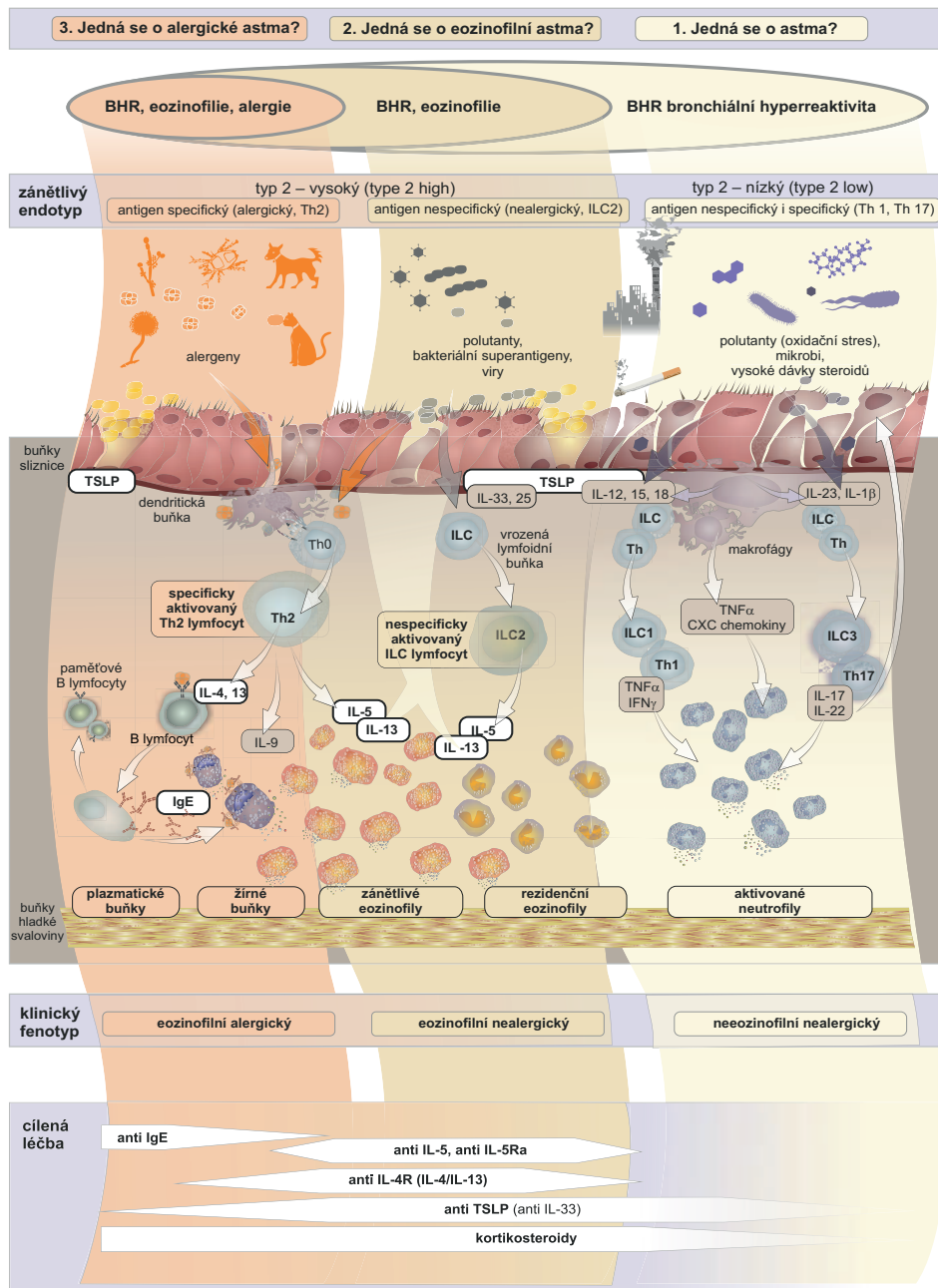
Koncentrace celkového IgE poskytuje limitované informace a může být zavádějící: přestože s narůstajícími hodnotami pravděpodobnost alergického fenotypu astmatu stoupá, nízké koncentrace celkového IgE alergický fenotyp nevylučují a vysoké jej nepotvrzují.^{27,111}

Vyšetření objektivizující konkrétní senzibilizaci (prick testace, specifické IgE, molekulární diagnostika) by měla na anamnestická podezření navazovat a zjištěné senzibilizace je třeba posuzovat v klinickém kontextu jak dosavadního vývoje, tak aktuálních projevů astmatu.

Potvrzení alergické senzibilizace samo o sobě nepotvrzuje diagnózu alergického astmatu – a už vůbec pak rozhodující roli alergie v případech jeho těžkých forem.

Vždy je nutno důsledně vyhodnotit korelaci mezi alergenovou expozicí a symptomy ve vývoji i aktuálním obraze nemoci – což výrazně závisí na tom, zda a jak cíleně anamnestické dotazy klademe.

Obr. 3: Imunopatogeneze astmatu v kontextu diagnózy a léčby



V geneticky různě susceptibilním terénu průdušek dochází po expozici různorodým zevním noxám k iniciální aktivaci epitelu a/nebo antigen prezentujících (dendritických) buněk. Následně jsou – opět v souvislosti s heterogenitou zevních příčin – spouštěny kaskády různých typů zánětlivých buněk a mediátorů.

K zánětu obecně mohou vést jak mechanismy imunity antigenně specifické, tak antigenně víceméně „nespecifické“.

V případě astmatu je výsledný/převažující? typ zánětu (= endotyp) v průduškové stěně z molekulárně-celulárního pohledu eozinofilní (T2-high), méně často non-eozinofilní (T2-low), vždy však vyúsťující v bronchiální hyperreaktivitu (BHR).

Eozinofilní (T2-high) endotyp je u astmatu častější a dnes jsou u něj blíže objasněny obě fylogeneticky a etiopatogeneticky odlišné cesty:^{7,22,24,40,52,62,63,131,158}

Alergická – fylogeneticky mladší, antigen specifická, iniciovaná především dendritickými buňkami. Ty po expozici, ingesci a následném zpracování (lipo)proteinových aeroalergenů prezentují jejich fragmenty na svém povrchu v kontextu hlavního histokompatibilního systému (MHC), čímž aktivují specifické T helper 2 (Th2) lymfocyty.

A nealergická – fylogeneticky starší, antigen víceméně nespecifická, iniciovaná především epitelovými buňkami. Ty po iritaci polutanty či mikroby produkují epitelální cytokiny, tzv. „alarminy“ (mj. TSLP), aktivujícími především antigen nespecifické innate type 2 lymfocyty (ILC2) a natural killer T cells (NKT) – blíže viz obr. 3.^{24,159,160}

Oba druhy lymfocytů, jak antigen specifické Th2, tak antigen nespecifické ILC2, po své aktivaci produkují IL-5, který je zásadním cytokinem, potřebným pro proliferaci, zrání, diferenciaci, „homing“, sekreci a přežívání eozinofilů.²⁸

V rámci uvedených dvou eozinofilních T2 high trajektorií existují dílčí, v některých aspektech však významné, celulární a cytokinové odlišnosti.

V alergické Th2 dráze hraje zásadní roli IL-4, navozující izotypový switch B-lymfocytů k produkci IgE. Z buněk jsou pravidelně zastoupeny bazofily a zvláště mastocyty (aktivované IL-9).^{3,159}

V nealergické ILC2 dráze hraje (vedle ústředního IL-5) významnou roli IL-13 (který má s IL-4 společnou receptorovou podjednotku). Hlavním producentem IL-13 jsou epitelové buňky.²¹ Signální dráhy IL-13 navozují bronchiální hyperreaktivitu, hypersekreci hlenu a remodelační změny průdušek a jsou úzce spojeny s produkcí FeNO a periostinu.^{30,128,159,161,162,163,164}

V některých případech „nealergického“ astmatu může jako reakce na bakteriální, nejčastěji stafylokokové superantigeny docházet k „in situ“ polyklonální produkci IgE a tím rovněž k aktivaci mastocytů, která je v tomto případě antigen nespecifická.^{1,12,30,165} Nealergická ILC2 dráha bývá také častěji provázána abnormalitami v metabolismu kyseliny arachidonové, vyúsťující v intoleranci aspirinu a nesteroidních antiflogistik/antirevmatik (NSAID). Klinicky tomu tak bývá většinou ve spojitosti s chronickou (polypózní) rinosinuitidou v rámci tzv. Samterovy trias.^{66,166}

K uvedeným odlišnostem alergické vs. nealergické T2-high drah, které obě vedou k eozinofilii, je vhodné dále upřesnit, že ke zvýšení BHR, představující zásadní patofyziologickou charakteristiku astmatu, přispívají pravděpodobně více mastocyty (svázané více s Th2) a IL-13 (svázaný více s ILC2) než eozinofily, které v tomto ohledu představují spíše jen doprovodný epifenomén.^{13,21,161,167}

Etiopatogenetické mechanismy non-eozinofilního (T2-low) typu zánětu u astmatu dosud čekají na bližší objasnění; podobně jako u eozinofilního typu jsou předpokládány mechanismy vrozené i adaptivní imunity, indukované živými (viry, bakterie aj.) i neživými noxami (polutanty plynného i korpuskulárního charakteru).

V případě neutrofilního subtypu se jeví jako významná bakteriemi indukovaná produkce IL-17, dále pak systémový zánět spojený s elevací CRP, IL-6 a TNF-alfa (často u obězích astmatiků). Zvýšené množství neutrofilů v dýchacích cestách může být rovněž navozeno kortikosteroidy (v důsledku nižší citlivosti neutrofilů k indukci apoptózy ve srovnání s eozinofily), profesní expozicí (low-molecular-weight agents), typicky pak kouřením.^{8,30,116,144}

V případě paucigranulárního subtypu jsou bližší etiopatogenetické mechanismy ještě více nejasné.

Předpokládány jsou (are believed to be related) spíše abnormality ve funkci svalů, nervů a cév než zánětlivá etiologie.^{30,116,159}

Z praktického hlediska je podstatné, že T2-low astma se jeví etiopatogeneticky extrémně heterogenní, zůstává poměrně vágně definováno a dosud nemáme specifické laboratorní biomarkery ani molekulární terče, využitelné v klinické praxi k jeho detekci a/nebo léčbě.¹⁵⁹

V řadě případů těžkého alergického astmatu lze v pacientově historii vysledovat „klasickou“ progresi atopického pochodu, připomínajícího analogii sněhové koule: od původního lehkého sezonního pylového astmatu po nabalování dalších a dalších senzibilizací, většinou provázených vzestupem celkového IgE a někdy i biomarkerů (až systémové) eozinofilie.

Příčinou takového vývoje bývá nejčastěji fenomén **polysenzibilizace** a/nebo „**molecular spreading**”.^{55,73}

Jindy se může atopická dispozice vyvíjet cestou dominující senzibilizace na plísň (nejčastěji *Aspergillus fumigatus*), kolonizující slizniční povrch dýchacích cest – alergická bronchopulmonální aspergilóza/mykóza (**ABPA/ABPM**), těžké astma s mykotickou senzibilizací (**SAFS**).^{5,157} U těchto pacientů jsou někdy nacházeny až extrémní hodnoty nejen celkového IgE ($> 1\,500$ IU/l), ale i biomarkerů plicně-průduškové až systémové eozinofilie (FeNO > 100 ppb, eozinofily $> 10\%$, resp. $> 1\,500/\mu\text{l}$). Zavádějící při rozhodování o cílené (zde nejen biologické, ale ev. i antimykotické) léčbě mohou být v těchto případech situace, kdy mykotická senzibilizace nebyla vyšetřována a astma je považováno za eozinofilní, ale nealergické.^{31,112}

K falešným závěrům o nepřítomnosti alergie může dále přispívat omezená citlivost používaných laboratorních metodik nebo senzibilizace na méně obvyklé vedlejší a vzácné epitopy/komponenty, resp. alergeny, např. profesní.²⁰

Na druhé straně průkaz jakékoliv konkrétní senzibilizace nesmí vést k falešnému závěru, že se tč. jedná o těžké alergické astma – ilustrativním příkladem je průkaz izolované či dominující senzibilizace na sezonní pylové alergeny u astmatika s výraznými celoročními potížemi – jak již bylo uvedeno, laboratorní nálezy je vždy nutno uvést do klinického kontextu.

B. Cílená léčba těžkého astmatu

Protizánětlivý efekt kortikosteroidů je **pleiotropní** (= postihující široké spektrum různých etiopatogenetických mechanismů) a jsou proto účinné téměř u všech fenotypů astmatu. Díky tomu jsou v inhalační formě základem stupňovité léčby.¹⁴

V případě těžkých forem astmatu, vyžadujícím jejich systémové podávání, je uvedený pleiotropní působení příčinou četných a závažných nežádoucích účinků.

Proto všude tam, kde je to možné, by měla být před SKT upřednostňována **oligo-tropně** působící tzv. cílená léčba, zasahující selektivně pouze konkrétní „terče“ patogenetických mechanismů, které jsou u různých endotypů, resp. eufenotypů astmatu odlišné.^{2,41,62,77,89}

K cílené léčbě těžkého astmatu se tč. používají především monoklonální protilátky (MP), vyráběné biotechnologickými postupy, a tak v případě astmatu pojmy biologická a cílená léčba do značné míry splývají.

Léčba těžkého astmatu trvalou systémovou kortikoterapií je až poslední možnost. Všude tam, kde je to možné, by měla být vždy upřednostněna léčba cílená, především biologická, odvíjející se z určení klinicky aktuálního eufenotypu.

B1. Výběr iniciační cílené léčby

Výběr léčby první volby u pacientů s těžkým astmatem vychází z kritického posouzení, zda se jedná o T2-high (tj. eozinofilní, alergický či nealergický) anebo T2-low (tj. non-eozinofilní) zánětlivý eufenotyp.

Důslednost při jejich detekci (viz kapitoly A2 a A3) je pro efekt cílené léčby klíčová: správná iniciační volba snižuje rizika ztráty důvěry pacienta, neefektivních nákladů a nutnosti změny léčby.

Iniciační výběr cílené léčby u pacientů s těžkým astmatem představuje ve většině případů volbu biologika, méně často pak jiné terapeutické možnosti.^{18,50,159}

T2-high fenotyp astmatu reprezentuje většinu i mezi jeho těžkými formami^{50,98,119}, je detailněji prozkoumán a k ovlivnění významných terčů obou jeho subtypů jsou k dispozici monoklonální protilátky.^{37,50}

Méně častý T2-low fenotyp astmatu se jeví extrémně heterogenní, je méně prozkoumán a nejsou určeny rozhodující terče pro jeho cílenou léčbu. Aktuálně jsou omezené pozitivní zkušenosti s použitím azitromycinu, dupilumabu, tezepelumabu a bronchiální termoplastiky (viz dále).^{18,49,71}

Upozornění: podmínky úhrady biologických léků se v ČR mohou lišit od indikačních kritérií uvedených v registračních materiálech EMA, resp. SPC a mezinárodních klinických doporučení (GINA, ATS, NAEPP, BTS, NICE) i od medicínských doporučení v tomto dokumentu.

Eozinofilní alergické astma

V úvodu je vhodné uvést následující imunologické „kánony“:

1. Každé alergické astma je ze své etiopatogenetické podstaty eozinofilní, avšak ne každé eozinofilní astma je alergické.^{22,24,62,161}
2. U alergických forem astmatu eozinofilie v průduškách (i v krvi) po zavedení léčby (I)KS rychle ustupuje.⁴⁸
3. Tam kde je atopie/alergie, tam je nejen IgE, ale i IL-4 (a kde není IL-4, není ani IgE/atopie).^{3,84,94}
- 4) Ačkoliv je IL-5, jako zásadní cytokin vedoucí k eozinofilii, zavzat i do Th-2 cesty zánětu, na vlastní alergické IgE odpovědi participuje méně významně.^{22,62,168}

Jako biologikum prvé volby u těžkého alergického astmatu doporučujeme vždy zvážit **omalizumab**, a to i v případech současně přítomné výrazné eozinofilie. To proto, že v případech „pure“ alergického eufenotypu je anti-IgE léčba cílenější/kauzálnější než léčba anti-IL-4/IL-13 nebo čistě antieozinofilní (IL-5, resp. IL-5R).

Současně však přítomnost eozinofilie ≥ 260 b/ μ l a FeNO ≥ 20 ppb mohou být nápomocny (na rozdíl od samotné/izolované koncentrace celkového IgE) v predikci dobré odpovědi na omalizumab^{35,58,135} – jako nepřímá známka intenzivního antigen-specifického Th-2 zánětu. Pravděpodobnost odpovědi na omalizumab stoupá i s mírou polysenzibilizace.¹²⁶

Efektivita omalizumabu byla prokázána i u nosní polypózy (a/nebo astmatu) bez průkazu alergické etiologie – jedním z možných výkladů účinnosti může být lokální produkce IgE, zvláště při přítomnosti stafylokokových „superantigenů“ v (horních) cestách dýchacích.^{1,12,169} Léčba omalizumabem (ve svých důsledcích?) snižuje také četnost virových exacerbací, jak bylo prokázáno u mladších astmatiků.²⁸

Omalizumab je indikován rovněž u těžkých forem chronické spontánní kopřivky (CSU), kde se předpokládá širší imunomodulační vliv anti-IgE protilátek, vedoucí různými mechanismy k aktivaci a degranulaci mastocytů. CSU může být asociována s přítomností IgE autoprotilátek proti autoantigenům (tyreoidální peroxidáza, IL-24), ev. IgG autoprotilátek proti IgE nebo vysokoafinitnímu receptoru pro IgE (Fc ϵ RI).^{3,170}

Některé případy alergického astmatu s extrémní senzibilizací (ABPA, SAFS, polysenzibilizace) jsou provázeny velmi vysokými koncentracemi celkového IgE a/nebo výraznou eozinofilií. V těchto situacích, kdy vysoké koncentrace celkového IgE překračují indikační kritéria omalizumabu ($> 1\,500$ IU/l), je z etiopatogenetického hlediska namísto upřednostnit léčbu anti-IL-4/IL-13 **dupilumabem** před možnostmi **anti-IL-5 léčby** i v přítomnosti výraznější eozinofilie, pokud tato nepřesahuje $1\,500$, resp. $5\,000$ buněk/ μ l.^{3,29,171} Významné zapojení IL-4/IL-13 lze předpokládat zvláště u astmatiků se zvýšenými hladinami FeNO a/nebo periostinu.^{21,61,113,127,172}

Zároveň však není doporučováno zahajovat léčbu dupilumabem u pacientů s hypereozinofilií $> 1\,500$ buněk/ μ l (resp. $> 5\,000$) a během léčby jsou vhodné kontroly vý-

voje eozinofilie periferní krve v čase, zejména do 20. týdne léčby – blíže viz kapitoly B2 a B3. Doporučujeme rovněž sledovat příznaky event. rozvoje eozinofilní pneumonie, HES a EGPA (viz obr. 7 a 8).^{29,171}

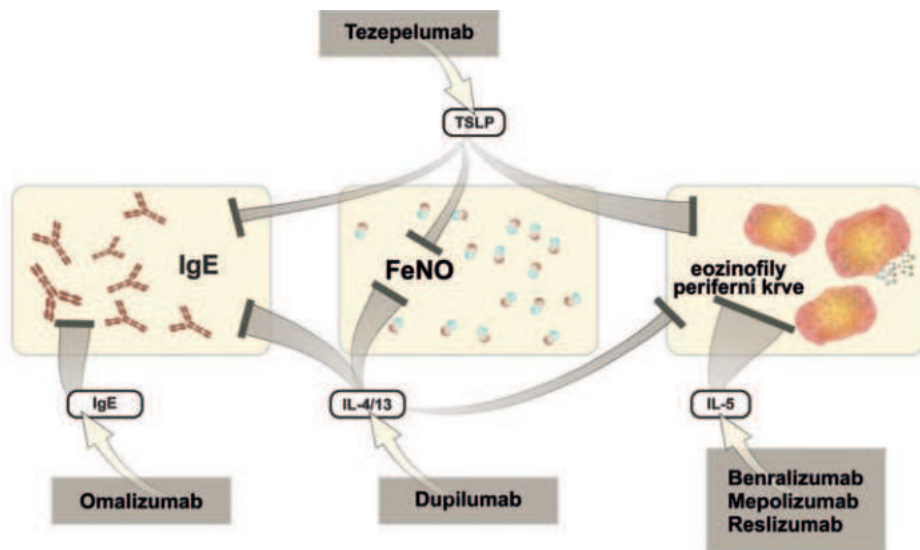
Dupilumab je dále indikován pro léčbu těžkých forem atopické dermatitidy a chronické rinosinusitidy s nosními polypy (CRSwNP), a dále eozinofilní ezofagitidy, což v případech koincidence s astmatem přináší až „synergický“ profit.^{3,21,26,120,122}

V případech, kdy léčba omalizumabem či dupilumabem selhává, je žádoucí dosavadní závěr, že se jedná o těžké atopické astma, kriticky revidovat.

Je klinickou zkušeností, že s věkem i narůstající tíží astmatu zastoupení jeho alergických (atopických) forem klesá a zvyšuje se podíl nemocných s ostatními dvěma fenotypy.^{50,72,119}

Cílená léčba těžkých forem astmatu s mykotickou senzibilizací (SAFS, ABPA) zahrnuje vedle monoklonálních protilátek i léčbu antimykotiky – blíže rozvedeno v kapitole B6.

Obr. 4: Využití biomarkerů T2-high zánětu při indikaci biologické léčby astmatu (volně dle Chan et al. 2022)³²



Eozinofilní nealergické astma

Nejprve opět imunologické „kánony“, z nichž úvodní parafrázuji prvé dva uvedené u alergického astmatu:

1. Průkaz eozinofilie (byť i významné) sám o sobě neznamená „čistě“ (pure) eozinofilní non-alergické astma – vždy je nutno vyloučit alergickou genezi eozinofilie.^{22,24,62}
2. Nealergické eozinofilní astma odpovídá na léčbu (I)KS často pouze neúplně.^{16,50,173}
3. Ústředním cytokinem vedoucím k proliferaci, diferenciaci a přežívání eozinofilů je IL-5.¹²⁸
4. IL-4 a IL-13 mají společnou receptorovou podjednotku a oba jsou zapojeny do eozinofilní (T2-high) cesty zánětu; IL-4 je více svázán s alergickou, tj. Th2 (specifickou), zatímco IL-13 s nealergickou, tj. ILC2 (nespecifickou) imunitní odpovědí.^{22,24,62,67,174,175}
5. Produkce FeNO (a periostinu) je svázána více s cytokiny IL-4/IL-13 (především IL-13) než s IL-5.^{30,128,159,161,162}

Biologiky prvé volby jsou v případě čistě eozinofilního (tj. nealergického) astmatu monoklonální protilátky (MP) cílené na IL-5, resp. jeho receptor (IL-5R) – **mepolizumab**, **reslizumab** a **benralizumab** – zvláště tam, kde dominuje eozinofilie v periferní krvi.²⁶

U všech uvedených monoklonálních protilátek jejich účinnost stoupá s intenzitou eozinofilie v KO a dependencí na systémové kortikoterapii^{3,21,26,58}, zatímco atopický status jejich účinnost neovlivňuje.³

Přestože v bližších, zvláště farmakologických charakteristikách jsou mezi anti-IL-5(R) MP odlišnosti,²²⁶ jsou dnes ve většině klinických situací čistě eozinofilního astmatu rovnocenné⁶ a o jejich indikacích zatím rozhodují spíše „nemedicínské“ aspekty: dostupnost, cena, úhradová kritéria, cesta a frekvence podání (i.v. versus s.c. možnosti domácí aplikace, intervaly 2–8 týdnů), preference pacienta atd.

Nicméně již nyní existují některé medicínské důvody, které mohou vést k preferenci jednotlivých anti-IL-5(R) MP. Jedná se především o přítomnost některých **komorbidit**: nosní polypóza (mepolizumab), obezita (reslizumab), HES a EGPA (mepolizumab), fixní bronchiální obstrukce/FAO (benralizumab) – viz také tab. 3.^{3,21,26,83} Je předpoklad, že indikační kritéria jednotlivých MP se budou dále upřesňovat a/nebo rozšiřovat.^{71,86}

V případech, kdy anti-IL-5(R) léčba selhává, je žádoucí dosavadní závěr, že se jedná o čistě eozinofilní nealergické astma, kriticky revidovat.

V těchto situacích doporučujeme zvážit buď jinou anti-IL-5 modalitu, nebo spíše dupilumab (či omalizumab, ev. tezepelumab).¹⁷⁶ V případech výrazné eozinofilie je současně žádoucí pomýšlet na riziko rozvoje HES a/nebo EGPA (viz kapitola B6).

Dupilumab má „duální efekt“ – tím, že blokuje IL-4/IL-13 signální dráhy, které jsou zapojeny jak do Th2 alergické (via IL-4), tak nealergické ILC2 (via IL-13) eozinofilní cesty zánětu.^{21,22,24,62}

Díky tomu vykazuje přídatný benefit jak u pacientů s atopickou dermatitidou, tak i nosní polypózou.

V situacích těžkého eozinofilního astmatu, kde v biomarkerech eozinofilie dominují vysoké koncentrace FeNO či periostinu (úzký vztah s IL-13 produkovaným epiteliálními buňkami) nad eozinofilii v KO, je doporučováno zvážit dupilumab již při iniciační indikaci.^{21,26}

Zároveň však, oproti MP cíleným na IL-5, bývá dupilumab účinný nejen při nižších hodnotách eozinofilů, ale i FeNO (což nepřímě svědčí pro jeho významné non-eozinofilní působení).^{21,130}

Tezepelumab nabízí široký regulační potenciál, zasahující i T2-low patogenezi.^{2,32,176}, nicméně dle dosavadních studií pravděpodobnost příznivého efektu stoupá při zvýšení hodnot biomarkerů eozinofilie, zvláště FeNO – podobně (avšak v menší míře) jako je tomu u anti-IL-5(R), resp. anti-IL-4/IL-13 monoklonálních protilátek.

Non-eozinofilní, nealergické astma

Je pravděpodobné, že prevalence tohoto typu astmatu je i v případech jeho těžkých forem nižší, než jak je často uváděno.^{98,116}

Někdy se vůbec nejedná o astma (nikdy nebyla přítomna reverzibilní bronchiální obstrukce, resp. BHR).

Jindy se jedná o případy dlouhotrvajícího („zarezlého“), původně eozinofilního astmatu, kdy z řady důvodů došlo k různě intenzivní, z větší části ireverzibilní remodelaci, spojené většinou s převahou neutrofilní složky zánětu, což ve svých důsledcích vede k oblenění bronchiální hyperreaktivity. Nejčastějšími příčinami „zareznutí“ jsou nedostatečná léčba při podcenění tíže zánětu a/nebo non-adherenci, obezita, chronické infekce, profesní expozice včetně nízkomolekulárních látek (LWMA) a kouření.^{45,50,179} V rámci kombinace s CHOPN (ACO) k ireverzibilitě bronchiální obstrukce přispívá emfyzematická složka se ztrátou alveolárního ukotvení („elastic recoil“) malých dýchacích cest.^{124,180}

U některých těchto nemocných se redukcí systémové kortikoterapie, ovlivněním komorbidit (nadváha) a/nebo po zanechání kouření podaří za přispění cílené anamnézy „demaskovat“ některý z eozinofilních fenotypů s možností indikace anti-IgE, anti-IL-5(R), resp. (mj. v případech méně výrazné eozinofilie) anti-IL-4/13 cílené léčby.¹³⁰

Pro skutečně T2-low formy astmatu (charakterizované vedle nejčastější bronchiální neutrofilie zvýšenými koncentracemi IL-6, CRP, TNF alfa a leptinu v krvi)^{30,131} jsou

Tab. 3: Klinické a laboratorní biomarkery a biologie při léčbě těžkého astmatu^{2,21,26,35,41,42,75,83,122,135,139,140,165,168,176,177,178}

BIOLOGIKUM	omalizumab	mepolizumab	reslizumab	benralizumab	dupilumab	tezepelumab
„Grading“ laboratorních biomarkerů při iniciačním výběru*						
Molekulární cíl	IgE	IL-5	IL-5	IL-5R	IL-4R/13r	TSLP
Preferovaný endotyp	T2-high, antigen specifický (Th2)	T2-high, antigen nespecifický (ILC2)	T2-high, antigen nespecifický (ILC2)	T2-high, antigen nespecifický (ILC2)	T2-high, oba subtypy (Th2 i ILC2)	T2-high, T2-low??
Preferovaný fenotyp	eozinofilní alergický	eozinofilní nealergický (alergický)	eozinofilní nealergický (alergický)	eozinofilní nealergický (alergický)	oba eozinofilní subtypy	všechny fenotypy?
Propuknutí nemoci	časné	pozdní	pozdní	pozdní	časné i pozdní	pozdní?
Celkové IgE**	30(76)–1 500 IU/ml**	(>1 500 IU/ml)**	(>1 500 IU/ml)**	(>1 500 IU/ml) **	<30 nebo>1 500 IU/ml**	nerozhoduje?
Potvrzená alergie	+++	(+)	(+)	(+)	++	+
Eozinofily (AEC)	+ (>260)	+++ (>150)	+++ (>400)	+++ (>300)	++ (>150)	+ (>150)
Perforin	+	+	+	+	++	++
FeNO	++	+	+	+	+++	+++
CRSwNP	++	+++	++	++	+++	+
Další komorbidity	chronická urtikárie alergická rýma	hypereozinofilní syndrom EGPA	obezita	(obezita)	atopická dermatitida eozinofilní ezofagitida prurigo nodularis	–
Další charakteristiky	SKT non-dependentní NERD	SKT dependentní		SKT dependentní fixovaná obstrukce	AB + SAFS, ABPA NERD	BHR/AHR

Aktuálně platné indikace a podmínky úhrady						
Léčivý přípravek	Xolair	Nucala	Cinquaero	Fasenra	Dupixent***	Tezspire****
Indikace astma (SPC)	těžké perzistující alergické	těžké refrakterní eozinofilní	závažné eozinofilní	těžké eozinofilní	těžké se zánětem typu 2 eozinofilní	bez omezení fenotypem
Věk EMA(SPC)/FDA	≥6 let / ≥6 let	≥6 let / ≥6 let	≥18 let / ≥18 let	≥18 let / ≥12 let	≥6 let / ≥6 let	≥12 let / ≥12 let
Dávkování (astma)	1× za 2–4 týdny s.c. dávka dle hmotnosti a koncentrace celk. IgE (maximum 600 mg á 2 týdny)	1× za 4 týdny s.c. jednotná dávka (100 mg)	1× za 4 týdny i.v. infuze dávka dle hmotnosti (3 mg/kg)	první 3 dávky 1× za 4 týdny, dále pak 1× za 8 týdnů s.c. jednotná dávka (30 mg)	úvodní dávka 600/400 mg dále pak 1× za 2 týdny s.c. jednotná dávka (300/200 mg)	1× za 4 týdny s.c. jednotná dávka (210 mg)
Podmínky úhrady pro dg. astmatu v ČR (SÚKL)	Průkaz celoročního aeroalergenu (kožní test, spec. IgE) + celk. IgE 30–700 IU/ml dospělí a děti starší 12 let, 30–1500 IU/ml děti 6–11 let	AEC ≥ 300/12 měsíců + ≥4 těžké exacerbace nebo SKT ≥ 5 mg déle než 6 měsíců	AEC ≥ 400/12 měsíců + ≥4 těžké exacerbace a/nebo SKT ≥ 5 mg déle než 6 měsíců	AEC ≥ 300/12 měsíců + ≥4 těžké exacerbace a/nebo SKT ≥ 5 mg déle než 6 měsíců	AEC*** ≥ 300/12 měsíců + ≥4 těžké exacerbace a/nebo SKT ≥ 5 mg déle než 6 měsíců	V procesu schvalování...
celk. IgE nebo AEC exacerbace SKT (ekvivalent prednisonu)	≥2 těžké exacerbace nebo SKT ≥5 mg déle než 6 měsíců	CRSwNP hypereozinofilní syndrom EGPA			CRSwNP atopická dermatitida eozinofilní ezofagiida prurigo nodularis	
Další indikace dle FDA/EMA-SPC (tučně - stanoveny podmínky úhrady ČR)	CRSwNP CSU					

*Uvedený „grading“ (doporučení) vychází především z dosud známé etiopatogeneze, dosavadních studií, FDA/EMA a názoru autorů, blíže viz text.

Počet známének plus (+) a/nebo barevné zvýraznění polí ev. tučné písmo slouží k základní grafické orientaci při zohledňování více aspektů.

**Pro žádnou molekulu není udávána koncentrace celkového IgE jako prediktor účinnosti – uvedená síla doporučení určena v kontextu patogeneze a pragmatického přístupu (např. použití dupilumabu u pacientů, indikovaných primárně k anti-IgE, ale s hodnotami celk. IgE mimo rozmezí dle SPC; nebo použití anti-IL5(R) MP u pacientů, indikovaných primárně k anti-IgE, ale vedle hodnot mimo rozmezí dle SPC je současně přítomna výraznější eozinofilie).

***U LP jsou očekávány (v r. 2023) změny podmínek úhrady, kdy jako alternativu zvýšené hodnoty AEC lze použít zvýšené hodnoty FeNO (≥ 25 ppb).

****LP nemá stanoveny podmínky úhrady v ČR, aktuálně ve schvalovacím procesu SÚKL.

dnes doporučovány vedle **LAMA** a **makrolidů** z biologik **tezepelumab**, v menší míře **dupilumab**, z nefarmakologických postupů, event. **bronchiální termoplastika**.^{2,18,32,50,176}

Z makrolidů je v případech častých respiračních infekcí upřednostňována imunomodulační léčba **azithromycinem** za podmínky sledování QTc intervalu a audiometrie (riziko hluchoty). Azithromycin má – na rozdíl od klaritromycinu – nižší interakční potenciál se statiny. Nejčastější dávkovací schéma je jednotlivá dávka 250 (ev. 500) mg 3× v týdnu v době zvýšeného výskytu respiračních infekcí nebo dlouhodobě po dobu několika (6–9) měsíců.^{23,50,51}

V případech perzistující bronchiální obstrukce při přetrvávání bronchiální hyperreakivity a častých exacerbacích je doporučováno zvážit **bronchiální termoplastiku**.^{50,115,116} Jedná se o nefarmakologickou léčebnou metodu, při níž jsou bronchoskopickou cestou aplikovány pulzy radiofrekvenční energie do stěny průdušek. Představuje zatím jedinou terapeutickou možnost jak redukovat farmakologicky neovlivnitelnou hypertrofi/hyperplazii hladké svaloviny v průduškové stěně. Její použití lze doporučit pouze v rámci kontrolovaných registrů.^{50,106}

Indikace k bronchiální termoplastice:

- Astma typu TRA potvrzené v centru, tj. nekontrolované navzdory řádně užívané maximální léčbě ($ACT \leq 19$).
- Více než dvě těžké exacerbace astmatu v předchozím roce nebo nejméně jedna těžká exacerbace s nutností pobytu na JIP v předchozím roce.
- Bronchiální obstrukce s FEV_1/VC_{max} pod LLN, trvající bronchiální hyperreaktivita i při maximální léčbě, pozitivní BD test FEV_1 o více než (15)–20 %.

Kontraindikace⁵⁰: pacemaker, infarkt myokardu v posledních šesti měsících, FEV_1 pod 60 % n.h., opakované infekce horních a/nebo dolních dýchacích cest, závažné komorbididy znemožňující provedení výkonu v celkové anestezii.

B2. Hodnocení efektivity cílené léčby

Ideálním cílem terapie všech nemocí je jejich úplné vyléčení, tj. návrat do normálního stavu, nevyžadující žádnou další léčbu. Této metě je dnešní realita u astmatu (i většiny jiných chronických zánětlivých neinfekčních onemocnění) vzdálena.

Případy spontánního či postterapeutického vymizení a/nebo vyléčení astmatu jsou vzácné a jeho těžkých forem se reálně netýkají.

U mírnějších forem astmatu je terapeutickým cílem dosažení kontroly, tj. dlouhodobé, resp. trvalé remise při pokračující léčbě, která pacienty nezatěžuje nežádoucími účinky; ve své maximalistické podobě zahrnuje plná kontrola trvalou normalizací, resp. stabilizací funkce plic a nepřipouští přítomnost ani rizika jakýchkoli projevů astmatu – vyjma užívání preventivních léků.^{50,69,76,121,123}

V případech těžkých (TRA) forem astmatu, navzdory přelomovému přínosu zvláště biologické léčby, jsou cíle komplexní péče o astmatika realističtější/skromnější – směřujeme ke **kompromisní kontrole** nad astmatem.

Jedná se o takovou úroveň kontroly, kdy astma co nejméně narušuje denní aktivity, resp. vede k co nejmenšímu výskytu příznaků nemoci. Dlouhodobým cílem je minimalizovat počet exacerbací, nutnost lékařských intervencí a nalezení co nejnižší úrovně léčby, která ještě přináší pacientovi prospěch, tj. minimalizuje vedlejší (nežádoucí) účinky a současně zamezuje deklinaci funkce plic.⁵⁰

Terapie biologiky nevede k vyléčení a jejich příznivý klinický efekt přetrvává u většiny pacientů pouze během jejího podávání.

Kritéria odpovědi (response) na biologickou léčbu

V současné době neexistují všeobecně přijímaná kritéria charakterizující dobrou „odpověď“ na biologika.^{3,50,69,99,123}

Většina klinických studií jako primární cíl sledovala dosažení významné redukce exacerbací a/nebo intenzity systémové kortikoterapie.

Na pracovištích NCTA doporučujeme komplexní vyhodnocení všech rozhodujících parametrů, které byly důvodem indikace biologické léčby a pacienta v celkovém klinickém kontextu s ohledem na úroveň kontroly astmatu označit jako „responder“ nebo „nonresponder“.

V případě non-response viz dále kapitulu B4.

Dobrá odpověď' (= responder)

Základní kritéria – řazena cca dle významu:

- redukce těžkých **exacerbací**,
- klinicky významné snížení (denní nebo kumulativní) dávky **SKT**,
- zlepšení **symptomů** astmatu (ACT minimálně o více než 3 body),
- zlepšení **spokojenosti** pacienta,
- zlepšení etiopatogeneticky souvisejících **komorbidit** (CRSwNP, atopický ekzém, CSU).

Doplňující kritéria:

- stabilizace/zlepšení **funkce plic**,
- ev. redukce **ostatní preventivní léčby** (po předchozím vysazení event. SKS),
- zlepšení **parametrů eozinofilie** (AEC, FeNO), **ev. i alergie** (celkové a specifické IgE – zvláště v případech SAFS/ABPA).

Maximální/plná odpověď' (= „superresponder“)

Superresponder je představován ideálem, u nějž by zavedení biologické léčby navodilo normalizaci všech výše uvedených kritérií.

Období a frekvence hodnocení

Prvé vyhodnocení efektu doporučujeme provést (a řádně dokumentovat!) v centru za 3–4 měsíce, dále dle průběhu, vždy však po 12 měsících po zahájení léčby a poté nejméně 1× ročně.

Za zvláštních okolností je žádoucí provádět hodnocení efektu, resp. sledovat nežádoucí účinky léčby častěji/časněji anebo naopak později.

Prvou situaci představují především případy zahajování biologické léčby u pacientů s hypereozinofilii, zvláště při léčbě dupilumabem.²⁹

Opačné situace přichází např. z důvodů respiračních infekcí/epidemií, objevení se jiných onemocnění/operací, gravidity, psychosociálních okolností atp., které mohou významně ovlivnit i základní parametry kontroly astmatu. V těchto specifických případech lze vyčkávat na definitivní rozhodnutí o pokračování v biologické léčbě v časovém horizontu delším než 12 měsíců.

Kompetence a vzájemná spolupráce lékařů center se spádovými specialisty

Hodnocení odpovědi na biologickou či jinou cílenou léčbu by měla být prováděna na pracovištích NCTA, kde byla indikována a zahájena.

Rovněž rozhodnutí o redukci protizánětlivé terapie a ev. jiné zásadní změny v léčbě by měli preferenčně provádět lékaři v centrech.

Současně je žádoucí zachovat vzájemnou spolupráci mezi lékaři center a spádovými, resp. odesílajícími specialisty, ev. i praktickými lékaři (běžné kontroly, preskripce léků, akutní péče).

Zvýšení intenzity kooperace mezi lékaři center a spádovými lékaři lze očekávat ve spojitosti s narůstajícími možnostmi autoaplikace, resp. home use biologické léčby – v konkrétních situacích je nutno vlastní aplikaci biologik nadále zajišťovat zdravotníky (socio-hygienické prostředí pacienta atp.).

Předpokladem kvalitní spolupráce mezi oběma stranami je vybavení astmatika zprávami z vyšetření.

Pro adekvátní zhodnocení odpovědi na léčbu biologiky, zejména při roční kontrole, je ve zprávách spádového specialisty potřebné uvádět klinické údaje, týkající se a) průběhu, b) medikace a ev. c) nálezů, tj. především:

- výčet akutních ošetření astmatika pro těžké **exacerbace** (pulzy SKT, akutní ošetření ve zdravotnických zařízeních včetně emergency, hospitalizace),
- údaje o preskripci – množství a ev. změny **medikace** (mj. i z hlediska spotřeby záchranné medikace),
- event. výsledky provedených **vyšetření (diff. KO ev. i FeNO v klidové fázi/při exacerbacích, spirometrie)** či jiné významné informace.

Péče o komorbidity astmatu (např. GER, osteoporóza, nosní polypóza) je vhodné zachovat dle individuální domluvy se specialisty s ohledem na dostupnost péče, předchází dispenzarizaci a zejména s ohledem na přání pacienta.

Vysazení biologické léčby je ve výjimečných případech možné při dosažení remise astmatu a po zvážení všech komorbidit, rizik a zejména po vzájemné domluvě s pacientem. Remise choroby by měla trvat nejméně 12 měsíců. Literárně jsou navrhovaná kritéria pro vysazení biologických léků u astmatiků, kteří jsou bez příznaků astmatu ($ACT > 19$), bez exacerbací, bez medikace systémovými kortikosteroidy, s normalizovanou spirometrií ($FEV_1 \geq 80\% \text{ n.h.}$), při potlačení markerů T2 zánětu ($AEC < 300 \text{ b/}\mu\text{l}$, $FeNO < 50 \text{ ppb}$) a s ohledem na další komorbidity astmatu, pro které může biologická léčba taktéž indikována.^{123,153} Doporučujeme uplatňovat ještě striktnější laboratorní kritéria, než jsou výše uvedena („expert opinion“ autorů).

B3. Deeskalace systémové kortikoterapie (SKT)

V éře biologické léčby by dlouhodobá systémová kortikoterapie (SKT) měla představovat poslední terapeutickou možnost, neboť je provázena řadou obecně známých nežádoucích účinků (NÚ).

Frekvence a tíže jejich vzniku je individuální a obecně stoupá s dávkou a délkou glukokortikoidní medikace.

Předcházení kortikodependence, resp. možnost redukce celkové nálože SKT a tím minimalizace jejich nežádoucích účinků patří mezi základní důvody indikace biologické léčby u pacientů s TRA.^{50,121}

Dlouhodobé podávání systémové kortikoterapie (SKT) může vést k poruše glukózové tolerance a dyslipidemii, zvyšují se kardiovaskulární a hyperkoagulační rizika, dochází k nárůstu hmotnosti, ke vzniku osteopenie/osteoporózy, ke změnám psychiky směrem k depresím. Uvedené nežádoucí účinky je třeba v léčbě astmatika monitorovat a řešit.

Specifickým nežádoucím účinkem dlouhodobé SKT je **funkční hypokortikalismus**, kdy dochází k útlumu tvorby kortikotropinu v hypotalamických neuronech, adrenokortikotropního hormonu v kortikotrofních buňkách adenohypofýzy a následně kortizolu v kůře nadledvin. Při dlouhodobé terapii glukokortikoidy není možné útlumu osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) nikdy zcela zabránit. K omezení rizika útlumu osy HPA vede co nejnižší možná dávka glukokortikoidů, preferenčně se střednědobým biologickým poločasem (v ČR s převahou prednison, methylprednisolon), s podáním celé dávky ráno či alternativně obden ráno.

Na útlum funkce osy HPA, resp. na **funkční hypokortikalismus**, bychom měli myslet vždy při deeskalaci, resp. vysazování dlouhodobé SKT (na rozdíl od situací krátkodobých pulsů). Riziko funkčního hypokortikalismu je individuální, obecně však stoupá s kumulativní dávkou, odvíjející se od délky a dávek SKT.

V souvislosti s tím při rychlém snižování, resp. vysazování dlouhodobě podávané SKT může dojít k rozvoji **detrakčního syndromu**. Syndrom se projevuje únavou a pocitem slabosti, artralgiemi/myalgiemi, nauzeou (až zvracením), hypotenzí a tachykardií, zvýšenou tělesnou teplotou, někdy je popisována deskvamace kůže. Uvedené symptomy se mohou vyskytovat nenápadně a individuálně v různé intenzitě. I pro

zkušeného klinika při komunikaci s astmatikem je někdy velmi těžké odlišit jeho psychickou závislost na glukokortikoidech od příznaků detrakčního syndromu. Vždy bychom měli na příznaky detrakčního syndromu pacienta upozornit, sami je aktivně při kontrolách monitorovat a pokud se projeví, upravit opětně léčbu na „klinicky optimální“ dávku.¹⁵²

Při deeskalaci, resp. zvláště před ukončením systémové kortikoterapie bychom měli mít jasno, zda organismus astmatika má dostatečnou aktivitu osy HPA a je schopen endogenní produkce kortizolu.

Vyšetření sérového kortizolu provádíme minimálně 24 hodin po vysazení krátko-střednědobých glukokortikoidů, vždy s ranním odběrem na lačno.

Vyhodnocení výsledků ranní kortizolemie a doporučení:¹⁵²

- a) Hodnota kortizolu < 150 nmol/l: pacient je hypokortikální a tudíž indikován k užívání substituční dávky glukokortikoidů + zvyšování dávky v zátěžových situacích; žádoucí spolupráce s endokrinologem.
- b) Hodnota kortizolu v rozmezí 150–450 nmol/l: endogenní sekrece kortizolu může být dostatečná za bazálních podmínek, ale je nejisté, zda bude dostatečná v zátěžových situacích; vhodné – ve spolupráci s endokrinologem – provedení některého z dynamických testů funkce HPA osy, inzulínový toleranční test nebo synacthenový test s aplikací tetrakosaktidu.
- c) Hodnota kortizolu > 450 nmol/l: endogenní sekrece kortizolu je dostatečná.

Při deeskalaci, resp. ukončení dlouhodobé SKT bychom měli dodržovat následující pravidla:

- 1) K deeskalaci přistoupit u pacientů se stabilním průběhem, po dosažení „kompromisní kontroly“ astmatu nejméně po dobu 2–3 měsíců, v případě biologické léčby ev. až 6–12 měsíců po jejím zavedení.
- 2) Čas pro deeskalaci léčby je vhodné zvolit s ohledem na celkovou situaci pacienta (postinfekční stavy, plánované cestování, operace, invazivní výkony a vyšetření, gravidita apod.).⁵⁰
- 3) Dávku snižovat přísně individuálně, přičemž:
 - a) Zohlednit aktuální a kumulativní dávku SKT (vyšetřování sérového kortizolu, kroková deeskalace v rámci týdnů/měsíců vs. jednorázové vysazení).
 - b) Monitorovat individuální toleranci pacienta dle klinických příznaků (detrakční syndrom vs. úroveň kontroly astmatu).
 - c) Dodržovat ranní (či alternativní) podávání střednědobých glukokortikoidů.
 - d) Pokud je dávka SKT „přibližně substituční“ (cca 5–7,5 mg prednisonu), lze zkusit léčbu vysadit.

V průběhu biologické léčby astmatu bývají příznivě modifikovány i některé etiopatogeneticky související zjevné projevy komorbidit, a to i při ev. redukci/vysazení systémové kortikoterapie (atopická dermatitida, kopřivka, nosní polypóza, alergické projevy).

Současně však při vysazování SKT může dojít ke klinické manifestaci do té doby potlačených imunopatologických chorob, v jejichž patogenezi se uplatňuje širší portfolio cytokinů atp., které byly pleiotrofním účinkem SKT¹³ ovlivňovány (na rozdíl od oligotropního působení MP) – viz dále kapitoly o HES a EGPA.

S oběma možnostmi, zvláště pak s možností demaskování některých onemocnění, je vhodné nemocné před deeskalací SKT srozumitelně (adekvátně osobnosti nemocného) seznámit.

B4. Změna (switch) cílené léčby

Pokud se nedostaví dostatečná odpověď na podání iniciálně zvoleného biologika nebo se objeví významný nežádoucí účinek, je vždy namístě úvaha o změně (switch) léčby.

Podle analýzy mezinárodního registru těžkého astmatu (ISAR a SHARP) k selhání léčby prvním biologikem nedochází často – konkrétně u cca 1/5, resp. 21 % pacientů (u 10 % byla léčba ukončena, u 11 % změněna).⁷⁸

U téměř 80 % pacientů je první nasazený lék dlouhodobě účinný a není důvod k jeho změně. Nejčastěji ke změně léčby došlo v prvním roce jejího užívání, zpravidla v době mezi 4.–6. měsícem.⁷⁸

Pravděpodobnost nedostatečné účinnosti a/nebo změny biologika je (podle epidemiologických dat) největší u pacientů se vstupně vyšší hodnotou eozinofilů periferní krve, vyšší hodnotou FeNO, nižším FEV₁. Dále pak u pacientů užívajících teofylin v chronické léčbě, u bývalých kuřáků a astmatiků s chronickou rinosinusitidou. Tito pacienti častěji potřebují akutní lékařskou péči, pobyt na JIP a hospitalizace.⁷⁸ Dokladovány jsou úspěšné změny nejen ve směru od anti-IgE protilátky k anti-IL-5/5R nebo anti-IL-4R lékům. V některých případech je dokladována příznivá změna i v rámci portfolia antieozinofilních léků, tj. z anti-IL-5 cílených MP (mepolizumab či reslizumab) na anti-IL-5R (benralizumab) a naopak.

Důvody vedoucí ke změně biologik

Závažné nežádoucí účinky

Závažné nežádoucí účinky (NÚ) biologik v astmatologii jsou řídke až vzácné.

Akutní anafylaktické reakce jsou hlášeny v obdobné frekvenci jako u jiných MP (jednotky procent).^{142,154}

Ostatní závažné NÚ – na rozdíl od řady ostatních biologik, užívaných v jiných oblastech medicíny (onkologie, neurologie, revmatologie, gastroenterologie aj.) – jsou udávány vzácně.

Důvodem je poměrně oligotropní působení MP užívaných v léčbě astmatu, ovlivňující relativně úzké spektrum zánětlivých imunopatologických drah.

Nejčastěji se dosud jednalo a/nebo je varováno před herpes zoster, parazitárními infekcemi (anti-IL-5(R), anti-IL-4/IL-13), keratokonjunktivitidami a indukci, resp. de-maskování hypereozinofilie a s ní spojenými projevy (anti-IL-4/IL-13).^{29,142,154}

Nedostatečný efekt

Prvé hodnocení efektu léčby by mělo být provedeno za 3–4 měsíce. S definitivním rozhodnutím lze v některých klinických situacích (deeskalace SKT, redukce exacerbací) vyčkat do doby 12 měsíců, v individuálně specifických případech i déle – viz kapitola B2.

V literatuře lze najít různě komplikované bodovací systémy a algoritmy, vyhodnocující efekt biologické léčby.

Pro klinickou praxi doporučujeme komplexní klinický úsudek, podepřený vyhodnocením základních parametrů „dobré odpovědi“, uvedených v kapitole „Hodnocení efektivity cílené léčby“. Za nedostatečnou doporučujeme považovat klinické situace, kdy se nepodařilo dosáhnout splnění většiny (tj. tří a více) základních kritérií dobré odpovědi.

S naším doporučením nejvíce konvenují kritéria tzv. FEOS (= FEV₁, exacerbations, oral corticosteroids, symptoms).⁹⁹

Vlastní switch

Dosud neexistuje všeobecně přijímaný model či doporučení volby ani iniciační, ani ev. záměny biologické léčby.^{50,102}

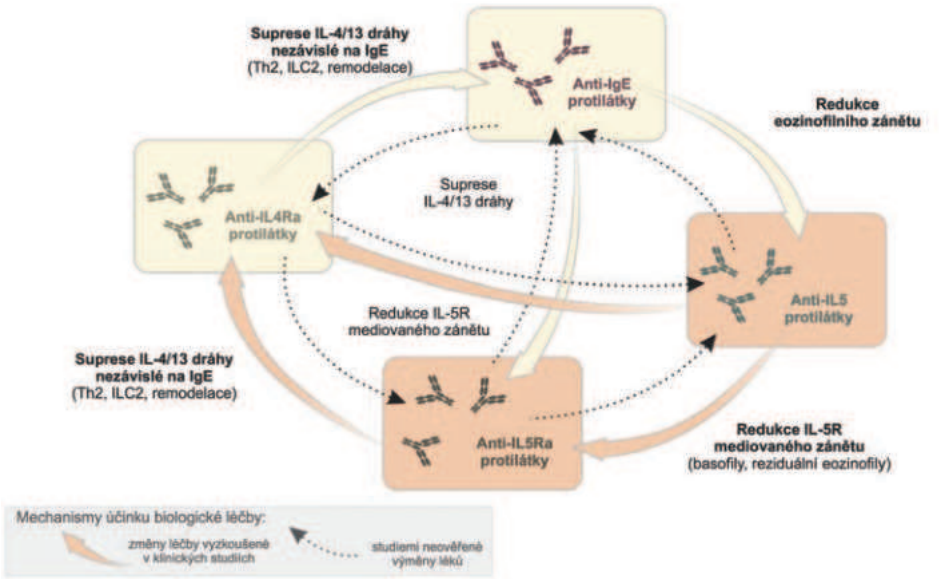
Je zřejmé, že v některých klinických situacích mohla být již volba iniciační léčby suboptimální – a to jak z objektivních důvodů (nedostupnost některých MP, zvláště antieozinofilní léčby), tak „subjektivních“ (nesprávné určení rozhodujícího cytokinu vedoucího k eozinofilii),⁸⁶ mnohdy však jde o důsledek nedostatečného stupně poznání.

Níže uvedené scénáře v následujících obrázcích a tabulkách představují návrh možností záměn MP, které jsou v souladu s eufenotypy pacientů. Konečné rozhodnutí ovlivňují vedle laboratorních i klinické biomarkery (komorbidit aj.) a preference pacienta (cesta podání a frekvence, možnost domácí aplikace).^{85,91}

Možné cesty změny biologické léčby dle biomarkerů a komorbidit

- Pacient vhodný k anti-IgE léčbě bez eozinofilie periferní krve může profitovat i z léčby anti-IL-4R.
- Pacient vhodný k anti-IgE léčbě s eozinofilií periferní krve může profitovat i z léčby anti-IL-5/anti-IL-5R i anti-IL-4R.
- Pacient vhodný k anti-IL-5/anti-IL-5R s přítomností alergie může profitovat i z léčby anti-IgE i anti-IL-4R.
- Pacient vhodný k anti-IL-4R bez eozinofilie periferní krve může v profitovat i z léčby anti-IgE.
- Pacient vhodný k anti-IL-4R s eozinofilií periferní krve může profitovat i z léčby anti-IL-5/anti-IL-5R.

Obr. 5: Potenciální mechanismy účinnosti provázející switch biologik u astmatu (volně dle Nagase et al. 2023)⁸⁵



Plné šipky označují změny vyzkoušené v klinických studiích, přerušované šipky značí studiemi neověřené výměny.

První lék	Možná výměna (podporující biomarkery)	
anti-IgE	anti-IL-4R (AD, CRSwNP)	anti-IL-5/anti-IL-5R (eos, CRSwNP)
anti-IL-5/anti-IL-5R	anti-IgE (alergie, CSU)	anti-IL-4R (AD, CRSwNP)
anti-IL-4R	anti-IgE (alergie, CSU)	anti-IL-5/anti-IL-5R (eos, CRSwNP)

AD – atopická dermatitida, eos – eozinofilie periferní krve, CRSwNP – chronická rinosinusitida s nosními polypy, CSU – chronická spontánní kopřivka

Pragmatická klinická východiska pro změnu biologické léčby astmatu

(mj. v kontextu s podmínkami jejich úhrady z veřejného zdravotního pojištění)

1. Při posuzování indikačních kritérií při switch léčby na nový lék představuje období podávání dosavadního biologika ekvivalent podávání systémové kortikoterapie.
2. Pokud pacient již před nasazením prvního biologika splnil podmínky úhrady pro zvažovaný nový biologický lék, je možné jej zaměnit ihned v případě konstatování nedostatečného efektu prvního biologika*.
3. Za switch v léčbě lze považovat zavedení jiného biologika v intervalu až šest měsíců od ukončení předchozí biologické léčby.

*Např. změna z anti-IgE na anti-IL-5/5R či anti-IL-4R u pacienta s více než čtyřmi exacerbacemi a eozinofilii nad 300–400 buněk/ μ l.

B5. Kombinace biologik v léčbě astmatiků

Všechny monoklonální protilátky, dosud užívané v léčbě těžkého astmatu, si podržují svůj příznivý efekt a mají nízký výskyt vedlejších nežádoucích účinků i při dlouholeté léčbě.

Klinická doporučení, týkající se záměru ovlivnit ev. přetrvávající komorbiditu a/nebo reziduální aktivitu astmatického zánětu kombinací více biologik však zatím chybí – především pro nedostatek důkazů o bezpečnosti, účinnosti, ev. i efektivitě těchto postupů.¹⁵⁵

V dnešní praxi se však můžeme setkat se situací, kdy těžký astmatik indikovaný k biologické léčbě astmatu již užívá jiný biologický lék, určený k terapii onemocnění, které nemá úzký vztah k astmatu (onkologická onemocnění, chronická zánětlivá onemocnění – idiopatické střevní záněty (IBD), revmatoidní artritida (RA), neurologická onemocnění aj.).

I v této oblasti je nedostatek zkušeností a doporučení. Němečtí autoři sledovali výskyt vedlejších účinků při duální biologické léčbě astmatiků. Na rozdíl od vzájemných kombinací biologik při léčbě nádorů a/nebo RA či IBD, které jsou pravidelně zatěžovány výskytem nežádoucích účinků (toxická, infekce), při kombinaci uvedených „non-astmatologických“ a „astmatologických“ biologik nezjistili zvýšení bezpečnostního rizika.⁷⁰ Protože však nejsou dostupné větší klinické zkušenosti (uvedená práce shrnovala několik desítek kazuistických případů a délku sledování do 4 let), doporučujeme pacienty poučit o nedostatku robustních EBM podkladů, týkajících se potenciálních interakcí i možnosti kumulace vedlejších účinků a po jejich výskytu aktivně pátrat.

B6. Léčba specifických situací těžkého astmatu (AFAD, ACO, BE, HES, EGPA, gravidita)

Alergická mykotická onemocnění dýchacích cest (AFAD)

Onemocnění navozená senzibilizací na vláknité houby kolonizující dýchací cesty představují specifický subendotyp těžkého eozinofilního alergického astmatu.

V posledních letech je dávána přednost zastřešujícímu termínu **alergická mykotická onemocnění dýchacích cest (allergic fungal airway disease, AFAD)**, jehož kritérii jsou senzibilizace IgE na relevantní houby ve spojení s patologickým postižením dýchacích cest. Těžké astma s mykotickou senzibilizací (**SAFS**) a alergická bronchopulmonální aspergilóza/mykóza (**ABPA/M**) tvoří podskupiny AFAD, které jsou etiologicky nebo intenzitou postižení odlišné, avšak základní patogenese je analogická. Jedná se vesměs o závažné klinické stavy, které by měly být u pacientů s těžkým bronchiálním astmatem aktivně vyhledávány.^{108,181,182,183}

Nejčastějším mykotickým agens je druh *Aspergillus fumigatus*, ale AFAD může být navozena řadou dalších termotolerantních druhů z několika rodů. Kolonizace (ne invazivní růst!) dýchacích cest plísňemi je spojena s uvolňováním proteáz, které narušují epitelovou bariéru a u predisponovaných jedinců akcelerace obou větví T2-high zánětu je spojena s vysokou produkcí IgE i eozinofilii (viz základní schéma). Predispozice k mykotické kolonizaci je daná řadou faktorů zejména na straně hostitele (genetických, imunoregulačních), spolu s faktory invazivity na straně mykotického agens. Kombinace destrukčních a reparačních dějů vyúsťuje v poškození dýchacích cest, remodelaci bronchů a fibrotické přestavbě plicního parenchymu s tvorbou centrálních bronchiektázií, funkčně k ireverzibilní obstrukční ventilační poruše. Pokud není AFAD (ABPA/M) včas a dostatečně léčena ev. plicní poškození je nevratné. ABPA je považována za třetí nejčastější příčinu bronchiektázií. Ve studiích zaměřených na aktivní vyhledávání ABPA/M u astmatiků byla zjištěna prevalence v širokém rozmezí 3,5–16 % (vyšší výskyt od 3. decennia výše).

Diagnostika

Diagnostická kritéria procházejí od 50. let 20. století (od doby prvního popisu ABPA v roce 1952) opakovanými revizemi. Ve všech diagnostických postupech je vždy uveden průkaz IgE mediované senzibilizace, vysoké hodnoty celkového IgE, přítomnost expozici potvrzujících specifických IgG, eozinofilie a RTG nálezy. Zjednodušená „zúžená“ **diagnostická kritéria** pracují s různou kombinací níže uvedených podmínek: sérové specifické IgE vůči *A. fumigatus* > 0,35 (lépe 0,5) IU/ml, celkové IgE > než 500 IU/ml, sérové specifické IgG vůči *A. fumigatus* > 27 mg/l, AEC > 500 b/μl a bronchiektázie (dle CT plic). Vyšetření specifického IgE vůči *A. fumigatus* je preferováno před kožním prick testem. Pacienti s ABPA bez abnormalit dle HRCT jsou označeni jako sérologická ABPA (**ABPA-S**). Pacienti s centrální bronchiektázií dle HRCT jsou označeni jako ABPA – centrální bronchiektázie (**ABPA-CB**).^{60,108,184}

Pro praxi je třeba si uvědomit, že ve stadiích onemocnění IV a V (viz tabulka) nemusí být již laboratorní nálezy výtěžné pro probíhající či předchozí terapii SKS. Ve stadiu II, tj. v době remise choroby, mohou být některé laboratorní hodnoty (celkové IgE, ev. i eozinofilie) rovněž v normě.

V diagnostické situaci, kdy symptomy, zvýšené celkové IgE a radiologický nález ukazují na možnost ABPA, ale chybí časná kožní přecitlivělost na *A. fumigatus* (a ani nejsou prokázány specifické IgE a IgG), je žádoucí vyloučit alergickou bronchopulmonální mykózu způsobenou jinou houbou než *A. fumigatus*.

Níže uvedená „široká“ diagnostická kritéria jsou doporučena s vysokou senzitivitou a specificitou i pro alergické bronchopulmonální mykózy (ABPM).¹⁸¹

Pro diagnózu ABPA/M postačuje splnění šesti bodů z následujících:

1. bronchiální astma,
 2. eozinofilie v periferní krvi (≥ 500 b/ μ l),
 3. zvýšené celkové IgE (≥ 417 IU/ml),
 4. časná kožní přecitlivělost na *A. fumigatus* (či jiné vláknité houby) nebo specifické IgE,
 5. IgG protilátky proti *A. fumigatus* (či proti jiným vláknitým houbám),
 6. kultivační průkaz ze sputa či z bronchoalveolární laváže,
 7. přítomnost houbových hyf v bronchiálních hlenech,
 8. centrální bronchiektázie,
 9. přítomnost hlenových zátek v centrálních bronších (CT, bronchoskopie) nebo anamnéza vykašlávání hlenových zátek,
 10. „high attenuation mucus“ v průduškách dle CT.
- (Průkaz z hlediska druhu hub v bodu 4 až 6 by měl být shodný).

K uvedeným výše uvedeným diagnostickým kritériím dodáváme, že v klinické praxi hodnoty specifických IgE vůči *A. fumigatus* často „vyčnívají“ mezi eventuelními pozitivitami ostatních aeroalergenů.

Význam průkazu mykotického antigenu (galaktomananu) v diagnostice ABPA závisí na vyšetřovaném materiálu. V krvi – na rozdíl od invazivních forem mykóz – nemá jeho vyšetřování význam, naopak v BALTe ano.¹⁸⁵

Průběh ABPA je individuálně velmi variabilní, laboratorní a rentgenologické nálezy jsou proměnlivé. Při diagnostické nejistotě bývá přínosná zpětná revize anamnézy s vyžádanými předchozími nálezy. Za nejlepší screeningový test ABPA je považován průkaz (významnější) pozitivita specifického IgE vůči *A. fumigatus*.

Na možnost ABPA/ABPM je nutné myslet vždy, když je těžké (eozinofilní) astma opakovaně pod nedostatečnou kontrolou navzdory dobré adherenci k maximální léčbě.

Cílené vyšetření senzibilizace na plísňe (zvláště rodu *Alternaria* a *Aspergillus*) by mělo být součástí alergologického vyšetření všech těžkých/nekontrolovaných forem astmatu.

Vyšetření specifického IgE vůči *A. fumigatus* je v současnosti nejlepším screenin-
govým testem na ABPA.

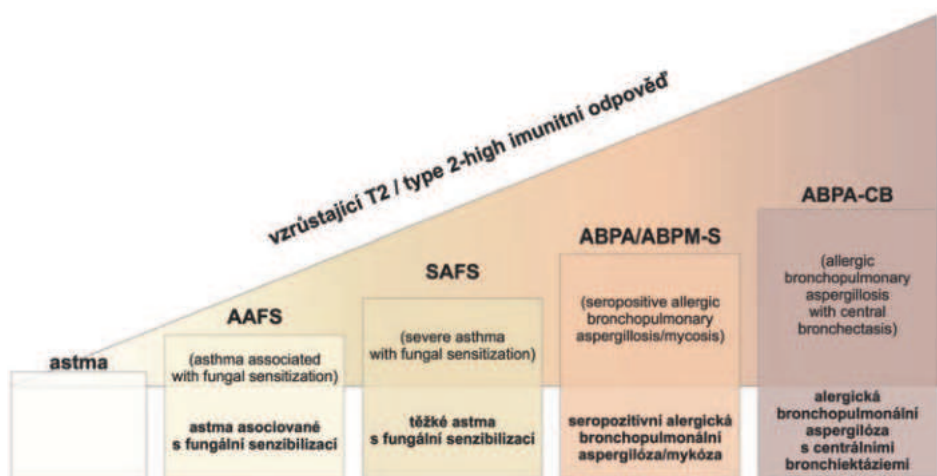
Hodnota celkového IgE je zásadní při iniciální diagnóze a pro sledování odpovědi
na léčbu SKT a antimykotiky.

V souvislosti s ev. biologickou léčbou budou pravděpodobně stále více využívány
metody molekulární imunodiagnostiky, tj. stanovení specifických IgE vůči rekombi-
nantním antigenům (Aspf1 a Spfp2), které – na rozdíl od celkového IgE – při léčbě bio-
logiky zřejmě lépe korelují s klinickým stavem.^{182,186}

Klasifikace ABPA (vedle již uvedené sérologické vs. bronchiektatické varianty) uvádí
nejčastěji pět stadií/obrazů choroby. V terénu těžkého astmatu mohou být obtížně
zřetelné.

Stadium I – iniciální	Stadium je charakterizováno akutními projevy respirační infekce s produktivní expektorací hnědavého sputa či hlenových zátek. Poslechový nález může být obdobný jako při exacerbaci astmatu. Z laboratorních nálezů bývá přítomna eozinofilie, vysoké celkové IgE (nad 1 000 IU/ml), již může být přítomno specifické IgE proti <i>A. fumigatus</i> . Na skiagramu hrudníku v akutním stadiu mohou být plicní infiltráty, zejména v horních plicních polích. Rentgenové změny jsou nacházeny u 80–90 % pacientů s „akutní“ ABPA.
Stadium II – remise	Stadium dočasné či trvalé remise onemocnění . Dochází ke snížení celkového IgE a ev. i eozinofilie, mizí plicní infiltráty.
Stadium III – exacerbace	Charakterizované návratem symptomů , významným nárůstem celkového IgE, eozinofilii. Exacerbace ABPA vedou k poškození dýchacích cest lokálním zánětem s remodelací a vznikem bronchiektázií (cylindrické, centrálně uložené, zpravidla postihující bronchy horních laloků).
Stadium IV – kortikodependentní těžké astma	Fáze onemocnění, jehož obraz je modifikován podáváním systémové kortikoterapie k zabránění recidiv exacerbací. Laboratorní nálezy bývají méně diagnosticky přínosné – hodnota celkového IgE může být normální až zvýšená, eozinofilii v periferní krvi bývá obtížné potvrdit. Radiologické nálezy jsou individuálně variabilní.
Stadium V – fáze plicní fibrózy	Přechod onemocnění do fáze plicní fibrózy v kombinaci s centrálními bronchiektáziemi převážně v horních lalocích.

Obr. 6: Imunitní odpověď při alergických mykotických onemocněních dýchacích cest
(upraveno volně dle Agarwal 2011)⁵



V případech ABPA s centrálními bronchiektáziemi může být T2 typ zánětu modifikován/potlačen přítomností neutrofilní složky.

Léčba

Cílem léčby ABPA je navození remise, zabránění opakovaným exacerbacím a rozvoji ireverzibilních plicních změn.

Včasná detekce a následná adekvátní léčba ABPA/AFAD mohou zabránit rozvoji bronchiektázií a plicní fibrózy, které se jinak vyskytují v pozdějších fázích onemocnění a mohou vyústit v devastaci plicní tkáně a progredující respirační insuficienci.

V léčbě ABPA se používají v první řadě systémové kortikosteroidy, v posledních letech se množí zkušenosti s anti-T2 biologickou léčbou.^{61,186}

Antimykotika mají v léčbě ABPA/AFAD omezené místo, protože v patogenezi zánetu převažuje abnormální imunitní odpověď nad vlastním mikrobiálním poškozením (aspergily dýchací cesty pouze kolonizují, nejedná se o invazivní růst). Antimykotika jsou však účinnou léčbou mykotické bronchitidy, která komplikuje AFAD asi v 10 % případů a dále v případech exacerbací.^{5,57,108,187,188}

Systémová kortikoterapie

Obvykle je doporučováno zahájit léčbu účinným podáním ekvivalentu prednisonu v dávce 0,5–1,0 mg/kg/den (obvykle 40–60 mg/den) po dobu 1–2 týdnů (až tři týdny), s následným poklesem na 0,5 mg/kg/den po dobu 1–3 měsíců. Další snižování dávky je doporučováno provádět každé dva týdny o 5–10 mg s pokusem o úplné vysazení SKT (blíže viz kapitola B3).

Známkou úspěšné léčby je trvalý pokles celkového IgE, které by v prvním roce léčby mělo být kontrolováno v intervalech 2–3 měsíců a následně 1× ročně. Skiagram hrudníku by se měl při aktivní nemoci provádět v intervalu 1–2 měsíců spolu s kontrolami funkce plic, ve stadiu dlouhodobé remise 1× ročně.

Systémové kortikosteroidy by měly být opětovně nasazeny při klinické exacerbaci onemocnění s radiologickým nálezem a/nebo progresí dušnosti/deklinace funkce plic. U astmatiků bez klinických příznaků exacerbace ABPA je důvodem k obnovení kortikoterapie i zdvojnásobení hodnoty celkového IgE (významný marker aktivity choroby).

Kombinace kortikosteroidů s antimykotiky je indikována jako „kortikoid-šetřící“ léčba, tj. u relabujících a kortikodependentních/rezistentních astmatiků, kteří ke kontrole onemocnění vyžadují dávku vyšší než 7,5 mg ekvivalentu prednisonu denně a dále při akutních exacerbacích. Smyslem antimykotické léčby je snížení antigenních zánětlivých stimulů redukcí mykotické nálože. Doporučená dávka itraconazolu pro léčbu ABPA je iniciálně 200 mg dvakrát denně, po dvou týdnech možno upravit/snížit na 100 mg dvakrát denně dle klinického efektu, případně dle ev. výskytu nežádoucích účinků (GIT, hepatopatie) a lékových interakcí. Celková doba léčby itraconazolem by měla trvat 4–8 měsíců. Možnost preskripce itraconazolu v ČR je omezena odborností (na začátku roku 2023 PNE ano, ALG ne). Při rezistenci vůči itraconazolu a selhání antimykotické léčby je nezbytná změna antimykotik (vorikonazol 200 mg dvakrát denně, jako 3. linie léčby posakonazol – 3 dny 300 mg 2× denně, dále 1× denně),^{189,190} léčba je rovněž dlouhodobá (3 až 6 měsíců – dle SPC/studií).

Obecně při léčbě azolovými antimykotiky je třeba dbát na možnost významnějších lékových interakcí s řadou léků ve smyslu +/- (sledovat SPC všech komedikací pacienta) a kontrolovat jaterní funkce s ohledem na možnou hepatotoxicitu.

Z možností biologické léčby vzhledem k charakteru imunopatologie ABPA je preferenční omalizumab (při jeho podávání však není možná monitorace aktivity ABPA pomocí celkového IgE). Pro astmatiky, kteří mají kontraindikaci k omalizumabu pro vysoké koncentrace celkového IgE, je léčbou volby dupilumab – s nutností zohlednění a monitorování eozinofilie (blíže viz kapitola B1 a SPC přípravků s obsahem dupilumabu).^{143,191} Při výrazné/dominující eozinofilii u ABPA je ke zvážení anti-IL-5 léčba. Dle současné literatury mají biologika větší přínos u pacientů s ABPA ve spojitosti s astmatem (oproti ABPA ve spojitosti s cystickou fibrózou), konkrétně pro jejich kortikoidy šetřící efekt a snížení frekvencí akutních exacerbací.^{46, 61,104,186}

U astmatiků s bronchiéktáziemi v rámci AFAD může být zvážena preventivní terapie makrolidy – v této souvislosti je vhodné vyšetřování parametrů FeNO vs. CRP, zvláště v době exacerbací.^{17,74}

ACO(S)

Koincidence/překryvný syndrom astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci

U astmatiků s anamnézou kouření více než 10 PY je třeba počítat s rizikem vzniku CHOPN.^{50,114,192}

V reálné praxi nemusí být vždy klinický obraz astmatu zcela vyhraněný jako unikátní solitární onemocnění. Jednou z nejčastějších situací komplikujících průběh astmatu je chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), kdy souběh těchto onemocnění nazýváme překryv (overlap) astmatu a CHOPN, dříve označován jako syndrom ACOS.^{222,223} Dnes je preferován pojem ACO, protože překrývání se může týkat různých fenotypů astmatu a/nebo CHOPN.^{192,193,194,195}

Obě jednotky sdílejí podobné charakteristiky a průběh takového onemocnění je zpravidla horší, než pokud se objevuje astma a CHOPN samostatně. Pacienti mají výraznější symptomy, výraznější limitace plicních funkcí, častější a těžší exacerbace.¹⁹⁶ Jednoznačná definice není určena a lékař k závěru ACOS dospěje při diagnostickém procesu pacienta s těžkým astmatem či těžkým CHOPN, kdy zjistí, že lze popsat rysy obou onemocnění. Pragmaticky lze shrnout, že mezi kritérii ACO(S) jsou v literatuře nejčastěji uváděny: perzistující „fixovaná“ bronchiální obstrukce + zároveň její významná reverzibilita a/nebo eozinofilie AEC nad 300 buněk, historie expozice kouření více než 10 balíčkoroků + zároveň diagnóza astmatu stanovená lékařem. Prevalence ACOS je mezi 0,9–11,1 % v populaci v závislosti na typu kritérií použitých v epidemiologických studiích.

Diagnostika

Lékař by měl v rámci vyšetřovacího programu u těžkého astmatu s podezřením na kombinaci s CHOPN zahrnout vyšetření koncentrace alfa-1-antitrypsinu v krvi, typicky například u všech astmatiků s fixovanou bronchiální obstrukcí a/nebo se známkami emfyzému, pro pacienty s ACO je rovněž vhodné znát výsledek bodyplety smografie a plicní difuze. Pro určení typu a tíže postižení jsou dále přínosné provedení HRCT plic s expiračními skeny a šestiminutový zátěžový test chůzí.^{197,198,199,202,225}

Diagnostická kritéria ACO jsou poněkud rozdílná v jednotlivých zemích včetně ČR.^{202,218,219,224,225}

Léčba

V léčbě ACO(S) je velmi vhodné zahrnout vedle LABA/IKS i dlouhodobě působící anticholinergika, resp. trojkombinace IKS/LABA/LAMA.

Současně je však nutno minimalizovat zavedení/podávání dlouhodobé systémové kortikoterapie – a to nejen u pacientů s dominující složkou astmatu, ale i CHOPN. V této souvislosti v řadě případů CHOPN s fenotypem frekventních exacerbací je nutno rovněž pomýšlet na nepoznaný ACO – zvláště tehdy, je-li přítomna dosud nevyšetřená a přitom klinicky významná alergie (zvláště plísň!) a/nebo jsou-li exacerbace provázeny zvýšením biomarkerů eozinofilie (AEC, FeNO).^{200,201, 220,221}

V případech kortikodependence a/nebo častých exacerbací ACO, spojených s eozinofií a/nebo klinicky významnou alergií, je na místě zvážit biologickou léčbu.

Z hlediska CHOPN komponenty je dále vhodné zařazovat do léčby vakcinaci a plicní rehabilitační programy. U pacientů s těžkým heterogenním plicním emfyzémem je na místě rozvaha o bronchiální volumredukcí či volumredukční operaci plic. U pacientů s progredujícím chronickým respiračním selháváním vedle dlouhodobé domácí oxygenoterapie s event. neinvazivní ventilační podporou je ke zvážení i event. plicní transplantace – více v doporučeném postupu léčby CHOPN.^{202,218,224,225}

Bronchiektázie

Bronchiektázie (BE) jsou přítomny až u třetiny pacientů s těžkým astmatem.

Těžké astma v koincidenci s BE je spojeno s jeho těžším průběhem, horší kvalitou života, zvýšeným rizikem exacerbací a progresivního poklesu funkce plic.^{9,203,204,205,206}

Těžké astma se jako přidružené onemocnění vyskytuje pouze u necelých 4 % pacientů s bronchiektáziemi, současně však přibližně 20 % pacientů s BE má průkazný eozinofilní zánět a u třetiny se vyskytují pískoty.

Jen malá část BE vzniká „náhodně“ ze zevních příčin (aspirace cizího tělesa, tumory) a v těchto situacích bývají lokalizované. Většina BE, i tzv. „vrozených“ vzniká až v průběhu života na podkladě různých vrozených dispozic – strukturálních a/nebo funkčních, které často bývají dědičné (Marfanův syndrom, CF, ciliární dyskineze, hypogamaglobulinemie).

„Získané“ BE vznikají v důsledku/souvislosti s těžkými anebo recidivujícími infekty a onemocněními dolních dýchacích cest (pertuse, TBC), GER, CHOPN, IPF; u těžkých astmatiků mohou být významné i důsledky dlouhodobé SKT.

Bezprostřední „jednotící“ příčinou vzniku BE bývá ve většině případů destruktivní efekt chronických či recidivujících zánětlivých procesů plic a průdušek, nejčastěji infekčního původu.

Při koincidenci AB a BE bývá etiopatogenetický vztah obou patologií oboustranný a určení kauzální/prímární příčiny může být v konkrétních případech (např. ABPA) obtížné.

Diagnostika

Na současnou přítomnost bronchiektázií u těžkého astmatu bychom měli pomyslet u pacientů s chronickým produktivním kašlem a opakovanými projevy respiračních „infekcí“ (často s anamnézou opakované antibiotické léčby), resp. těžkých exacerbací astmatu, které dostatečně nereagují na standardní navýšení léčby (I)KS.

Zlatým standardem k ověření přítomnosti bronchiektázií je provedení (HR)CT plic.

Přínosná pro diferenciální diagnostiku (spolu)příčinných komorbidit i strategie léčby jsou vyšetření směřující k identifikaci eozinofilního versus non-eozinofilního charakteru exacerbací: FeNO, diff. krevní obrazu, CRP a kultivace sputa.^{22,74,116}

Při klinickém podezření na přítomnost bronchiektázií je zásadním vyšetřením (HR)CT plic. Při potvrzení BE je vždy žádoucí snaha o ozřejmění jejich příčiny – v populaci těžkých astmatiků v dospělosti se jedná nejčastěji o AFAD/ABPA.

Návazná vyšetření představují v konkrétních případech: potní test, genetické testy, vyšetření cilií, hladiny imunoglobulinů, A₁AT, vyšetření GER atp. – blíže viz m.j. Doporučený postup pro non-CF bronchiektázie.⁹

Léčba

Základní strategie léčby BE u těžkého astmatu se ve svých principech neliší od obecných principů léčby BE.⁹

Spočívá v ev. ovlivnění základní příčiny, resp. nemoci + opatřeních směřujících k toaletě (airway clearance) dýchacích cest.

Zde se jedná o kombinace technik na podporu expektorace (flutter, fyzioterapie) s mukolytickou léčbou (hyperosmolární NaCl, mukolytika, hydratace), dále je vhodná dechová rehabilitace a vakcinační programy.

Další postupy závisí na typu kolonizace dýchacích cest:

- V případě mikrobiálních infekcí je ke zvážení dlouhodobé či periodické podávání nižších dávek ATB (nejčastěji makrolidů – většinou azitromycinu v dávce 250–500 mg 3x týdně, ev. střídání s amoxycilinem a fluorochinolony);²²⁷ u pacientů s CF pak prevence osídlení dýchacích cest mikrobiální flórou (*Pseudomonas aeruginosa*), případně časná snaha o eradikaci této flóry a kontrolu chronické infekce (inhalační a systémová antibiotika – blíže viz doporučený postup léčby bronchiektázií a CF).
- V případě mykotické kolonizace či infekce ev. léčba antimykotiky – blíže viz kapitola AFAD/ABPA.

Hypereozinofilie a hypereozinofilní syndromy

Jako horní hranice normy eozinofilních granulocytů v periferní krvi jsou obecně uváděny relativní hodnoty 3–5 % leukocytů, přesněji pak absolutní hodnoty (AEC) 300–500 buněk/μl.¹¹⁰ Cílené populační studie, vyčleňující z celé populace „zdravou“ subpopulaci, vykazují horní hranici normy nižší, do 150 buněk/μl.⁵⁴

Eozinofilie je definována jako zvýšené zastoupení eozinofilů v periferní krvi nad uvedené hodnoty.

Hodnoty do 1 500 buněk/μl jsou arbitrárně označovány jako mírná, při rozmezí 1 500–5 000 jako středně závažná a nad 5 000 buněk/μl těžká eozinofilie.

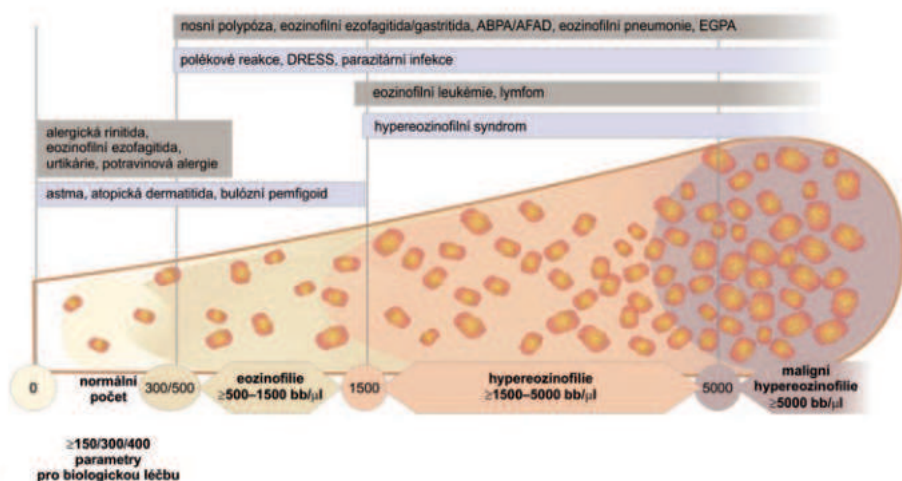
V uvedeném kontextu jsou dále užívány pojmy hypereozinofilie a maligní hypereozinofilie.

Hypereozinofilie (HE) je definována jako perzistující (= více než šest měsíců) eozinofilie nad 1 500 buněk/μl, její extrém pak představují hodnoty nad 5 000 eozinofilů/μl, označované také jako **maligní hypereozinofilie**,^{207,208} blíže obr. 7.

$$\text{AEC} = \frac{\text{absolutní počet leukocytů v mikrolitru krve} \times \text{procento eozinofilů}}{100}$$

Se zvyšujícím se počtem eozinofilů v periferní krvi stoupá pravděpodobnost jejich průniku do tkání a s tím související rizika orgánového poškození. Pro klinické situace, kdy hypereozinofilie je provázena orgánovým poškozením, je zaveden termín **hypereozinofilní syndrom**.^{34,110}

Obr. 7: Klinické jednotky spojené s (hyper)eozinofilii (volně dle Bochner 2018, Peters et al. 2019)^{19,101}



Se stoupajícím množstvím eozinofilů stoupá jak pravděpodobnost orgánového poškození, tak insenzitivity vůči kortikosteroidům

V rámci hypereozinofilního syndromu (HES) může být v zásadě poškozen jakýkoliv orgán. Nejčastější je poškození kůže v cca 2/3, plic v 1/2 a gastrointestinálního traktu v 1/3 případů; nejzávažnější orgánový projev představuje progresivní kardiální selhání(vá) v důsledku eozinofilní infiltrace srdečních tkání, vyskytující se v cca 1/10 případů HES. Hypereozinofilie je rovněž výrazně protrombotický stav – 20–50 % pacientů má cévní a trombotické komplikace.^{25,47,87,105,110}

Etiopatogeneticky je HES velmi heterogenní, ne zcela přesně vymezenou skupinou nemocí, které lze v zásadě rozdělit na primární (hematologické) a sekundární (reaktivní, non-hematologické). Některé klasifikace řadí do HES pouze primární, hematologické formy.

Primární formy HE(S) jsou důsledkem nádorové klonální expanze myeloidních buněk a ve většině případů jsou spojeny s detekovatelnými genetickými abnormalitami. Z klinicko-terapeutického hlediska je podstatné, že vyjma vzácných T-lymfocytárních variant zde hypereozinofilie není navozena eozinopoietickými cytokiny.

Sekundární formy HE(S) jsou důsledkem reaktivní, cytokiny indukované eozinofilie, spojené s pestroutou paletou možných příčin, zahrnujících vedle atopie/alergie, parazitárních příčin i autoimunitní onemocnění – většinou s dominujícím T2-high typem zánětu.

Při zjištění **hypereozinofilie u astmatika** je zásadním krokem rozlišení, zda její příčinou je astma (a/nebo jeho typická komorbidita) nebo zcela jiné onemocnění. Cílenou pozornost je třeba věnovat vyloučení závažných, především autoimunitních a nádorových (většinou hematologických) procesů.

Jinými slovy – v klinické praxi je třeba si vždy položit a snažit se zodpovědět otázku, zda hypereozinofilie je důsledkem astmatu, nebo naopak (spíše) jeho spolupříčinou a/nebo průvodním epifenomenem.

Hypereozinofilie (HE) jako důsledek astmatu či (typických) komorbidit

Oba T2-high endotypy astmatického zánětu jsou ze své etioimunopatogenetické podstaty spojeny s účastí eozinofilů (viz obr. 3, 7, a 8).

Výraznější intenzita T2-high zánětu „in situ“ (= ve stěně dýchacích cest) může překročit hranice plic a odrazit se v různém stupni eozinofilie až hypereozinofilie periferní krve.

Tato situace se vyskytuje častěji u nealergických forem astmatu, zvláště při jejich koincidenci s chronickou rinosinuitidou s polypy (CRS_{SwNP}). U alergických forem astmatu se hypereozinofilie vyskytuje častěji u dětí, dále při koincidenci s těžkou atopickou dermatitidou, při polysenzibilizaci a v případech SAFS/ABPA.

Hypereozinofilie (HE) resp. HES jako důsledek/součást jiných diagnóz

V těchto situacích se uplatňují komplexnější mechanismy. V případech sekundárních HE jsou zahrnuty nejen cytokiny spojené s T2 zánětem, ale i jiné cytokiny a protilátky spojené s autoimunitami. Nebo se o zánět vůbec nejedná a příčinou hypereozinofilie je maligní klonální expanze hematopoietických buněk, tedy primární HE(S).

Sekundární hypereozinofilie a HE(S)

- HE jako důsledek astmatu či jeho typických nebo závažných komorbidit/komplikací. Z hlediska terapeutických konsekvencí je významná kauzální spojitost s různě významnou účastí T2-high cytokinů (IgE, IL-5, IL-4/IL-13 a TSLP). Nejtěžší klinické případy představují AFAD (ABPA, SAFS).
- HE(S) spojené s parazitárními infekcemi a lékovými hypersenzitivními reakcemi (DRESS).^{43,53}
- Nejzávažnějšími příčinami sekundárních HE jsou autoimunitní systémová onemocnění (LE), zvláště pak vaskulitidy typu EGPA – viz dále, včetně obr. 7 a 8.
- Vzácné formy sekundárních HE(S), představují myeloidní proliferace T-lymfocytů (ev. jiné hematologické a/nebo solidní neoplázie) spojené vedle IL-5 i s produkcí IL-3, GM-CSF atp.^{34,110}

Je-li sekundární hypereozinofilie málo pravděpodobná, je namístě – přičemž naléhavost se zvyšuje s narůstající intenzitou eozinofilie – hematonekologické vyšetření k vyloučení její klonální příčiny.

Primární hypereozinofilie a HES

Diagnostika a léčba těchto závažných stavů patří do gesce hematonekologů.

Podstatou primárních hypereozinofilií je nádorová klonální expanze myeloidních buněk v důsledku specifických mutací, navozujících eozinofilii.¹¹⁰

Jedná se o různé formy přestavby genů – nejčastěji PDGRA, PDGB, FGRR1, PCM1-JAK2 a dalších – jejich výčet stále narůstá.¹⁰

Úkolem astmatologa je včasné odeslání pacienta k těmto specialistům, protože s narůstající intenzitou eozinofilie v periferní krvi stoupá pravděpodobnost (multi)orgánového postižení – bez ohledu na konkrétní subtyp klonální malignity.

V souvislosti s narůstajícími diagnostickými možnostmi je třeba vnímat pojem **idiopatická hypereozinofilie a HES**. V podstatě se jedná o diagnózu „z nouze“ – o čemž mj. svědčí narůstající možnosti identifikace přídatných mutací pomocí NGS (next generation sequencing) panelů.¹¹⁰

Léčba HE a HES

Základním cílem léčby hypereozinofilních stavů – bez ohledu na jejich příčinu – je zabránění orgánového postižení navozeného hypereozinofilii.

Obecně doporučovanou strategií je princip „watch and wait“ (sleduj a čekej), zahrnující tzv. proaktivní terapii – tj. léčbu zahájit tehdy, kdykoliv se objeví příznaky orgánového postižení a/nebo množství eozinofilů dosáhne kritické hodnoty 1 500–2 000 buněk/ μ l po dobu delší než 6 měsíců.^{110,209}

Předpokladem racionálně cílené léčby u všech pacientů s hypereozinofilii, včetně astmatiků, je vyloučení primární (nádorové) a závažné sekundární příčiny (EGPA, ABPA, DRESS). V tomto kontextu je třeba varovat před ukvapeným zahájením léčby systémovou kortikoterapií, která může cestu k etiologické diagnóze výrazně zkomplikovat.

Terapie primárních forem HE(S) patří do gesce hematookologie.

Základem léčby primárních = klonálních hypereozinofilii je léčba protinádorová, cílená většinou na genomové abnormality nádorových buněk. V současnosti je realizována v rámci léčebných algoritmů – vedle SKT především inhibitory kináz (imatinib), ev. dalšími léky (hydroxyurea, interferon alfa, cytostatika).¹⁰⁵

Dle doporučeného postupu České hematologické společnosti u pacientů s výraznou hypereozinofilii bez průkazů přestaveb genů *PDGFRA*, *PDGFRB* či *FGFR1* lze použít i mepolizumab v dávce 300 mg s.c. každé 4 týdny.

Základem léčby sekundárních hypereozinofilii spojených s astmatem je léčba protizánětlivá.

Všude tam, kde je to možné (tj. mimo HES s život ohrožujícími projevy), doporučujeme zvážit a pokud možno upřednostnit před systémovou kortikoterapií (nebo jinou imunosupresivní terapií) léčbu biologickou, cílenou na endotypově specifické cytokiny.

Nejvíce zkušeností s léčbou HES je s mepolizumabem, studovány jsou i další anti-IL-5 cílené MP (benralizumab).^{34,107,110}

Dle SPC je mepolizumab indikován jako přídatná léčba pro dospělé pacienty s nedostatečně kontrolovaným hypereozinofilním syndromem bez zjiitelné nehematologické sekundární příčiny, v režimu dávkování 300 mg 1×/4 týdny.

Nedostatečnou odpověď je zároveň vhodné považovat za podnět k diagnostické revizi, resp. opětovnému hematookologickému vyšetření.

Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou a příbuzná onemocnění

Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA, dříve syndrom Churg-Straussové – CSS) je vzácné onemocnění, které je charakterizováno klinicky především (těžkým) astmatem a dalšími orgánovými projevy, laboratorně (hyper)eozinofilií periferní krve a histopatologicky obrazem eozinofilní infiltrace ve stěně cév i tkání, spojeným s nekrotizující vaskulitidou malých cév a extravaskulárními granulomy.^{210,211,212}

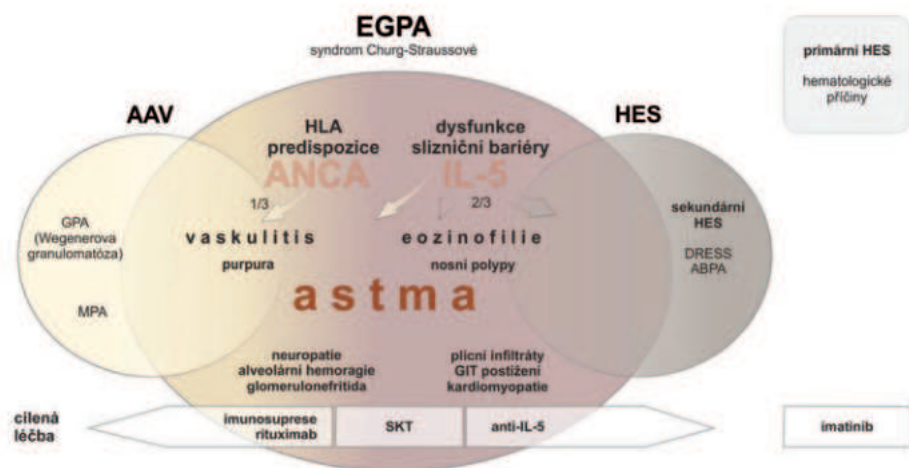
Astma představuje klíčovou manifestaci EGPA, život ohrožující však bývá především postižení ledvin nebo srdce.

Onemocnění není etiopatogeneticky plně objasněno a nosologicky jednoznačně ukotveno. Řadí se mezi systémová autoimunitní onemocnění, resp. (vzhledem 30–40% výskytu antineutrofilních protilátek) ANCA-asociované vaskulitidy malých cév (spolu s mikroskopickou polyangiitidou a granulomatózou s polyangiitidou – dříve Wegenerova), zároveň mezi hypereozinofilní syndromy (HES) v širším slova smyslu.

Podstatná z hlediska těžkého astmatu je skutečnost, že astma je (spolu s chronickou rinosinusitidou s nosními polypy) nejtypičtějším a nejčastějším klinickým úvodním projevem EGPA a jeho tíže s postupem nemoci za progredující eozinofilie narůstá.

Eozinofilie v krvi i tkáních se po úvodní rino-astmatické fázi často manifestuje plicním, ev. pleurálním (výpotky) postižením. Plicní postižení (eozinofilními) infiltráty bývá mylně interpretováno jako infekční pneumonie, zhoršující průběh astmatu.

Obr. 8: Imunopatogeneze, klinické projevy a možnosti léčby hypereozinofilních stavů (volně dle White et Dubey 2023 a Moiseev et al. 2020)^{81,132}



Bez antieozinofilní léčby onemocnění nabývá systémového charakteru s celkovými a pestrými orgánovými příznaky v důsledku systémové vaskulitidy. Nejzávažnější bývá postižení ledvin (u ANCA+ osob) nebo srdce (u ANCA negativních osob) – blíže viz obr. 8.^{81,132}

Onemocnění EGPA propuká většinou mezi 40–50 lety, průměrná doba od astmatické po systémově vaskulitickou fázi bývá tři roky, typický vývoj probíhá ve třech fázích (rino-astmatické, eozinofilní a vaskulitické) – blíže viz DP na www.pneumologie.cz.

Diagnostika

Základním předpokladem diagnózy EGPA je na tuto možnost pomýšlet vždy, je-li klinický obraz těžkého astmatu provázen laboratorně výraznou eozinofilií a/nebo klinicky extrapulmonálním postižením (ledviny, srdce, periferní nervy, kůže aj.), po kterém je nutno vždy cíleně pátrat.

Podrobná klasifikační kritéria jsou uvedena v DP na www.pneumologie.cz.

Zdůrazňujeme především:

Pozitivita ANCA protilátek (ve většině případů anti-MPO, tj. perinukleární = pANCA) bývá přítomna pouze přibližně ve třetině případů EGPA a je častěji spojena s renálním postižením; většina EGPA případů je ANCA negativních a je spojena s postižením plic a srdce.

Obrázek 8 názorně ilustruje odlišný podíl autoprotilátkové vs. IL-5 mediované patogenezí s možnými terapeutickými konsekvencemi.

Pragmatická a z hlediska terapeutické strategie je významná klasifikace dle tíže/léčebné odezvy nemoci:²¹³

Těžká forma EGPA: vážné ohrožení života nebo orgánů (ledviny, srdce, nervový systém, ischemie v oblasti GIT či končetin, plicní hemoragie)

Non-těžká forma EGPA: bez aktuálního ohrožení života nebo orgánů

Refrakterní EGPA: přetrvávání projevů nemoci navzdory stávající imunosupresivní léčbě

Léčba

Volba léčebné strategie EGPA vychází z výše uvedeného posouzení klinické závažnosti astmatu.

Léčba život ohrožujících forem přesahuje odbornost ALG a většinou i PNE, je zahajována pulzní vysokodávkovou i.v. terapií methylprednisolonem (10 mg/kg/den) a/nebo cyklofosfamidem (15 mg/kg/den do maxima 1 200 mg).

Léčba těžkých forem s orgánovým postižením většinou rovněž přesahuje odbornost ALG i PNE a je realizována imunosupresivními až cytostatickými postupy: vedle ústředního postavení vysokodávkové SKT zahrnují především rituximab nebo CCP (konkrétní strategie zohledňují přítomnost ANCA protilátek).

Indukční dávka prednisonu je doporučována 1 mg/kg/den po dobu 2–3 týdnů, poté redukce na 0,3, resp. 0,15 mg/kg/den v intervalech 3, resp. 6 měsíců. Ev. další redukci SKT je nutno provádět individuálně, se snahou o dosažení minimální efektivní dávky prednisonu 7,5 mg/den. Při jeho vyšší potřebě je doporučována přídatná léčba imunosupresivy, nejčastěji methotrexátem nebo azathioprimem, ev. MMF či CCP.

V případě refrakterních a/nebo relabujících forem EGPA je žádoucí zvážit jako přídatnou léčbu anti-IL-5 MP (tč. již dle SPC možno mepolizumab, ostatní anti-IL-5(R) MP jsou studovány).

Pokud se nejedná o těžké formy EGPA, doporučení autorit směřují k upřednostňování alternativ vysokodávkové monoterapie SKT od samého počátku – jako „kortikoid-šetřící“ režimy.

Jimi jsou kombinace nižších dávek SKT s anti-IL-5 MP (mepolizumabem) a/nebo s imunosupresivy (methotrexátem, azathioprimem, MMF) a to jak v indukční, tak udržovací fázi léčby.

CCP není doporučován zvláště u mladých osob pro gonadální toxicitu.

Mepolizumab je aktuálně doporučován u non-severe forem EGPA v kombinaci se SKT jak pro navození, tak pro udržení remise onemocnění, dále pro refrakterní a relabující onemocnění, včetně léčby vlastního relapsu.²¹³

Monoterapie SKT je v případě astmatu v koincidenci s non-severe EGPA doporučována pouze u jeho lehčích forem, při alergických projevech, během těhotenství anebo v „individuálních situacích“.^{96,103,129,132,213}

Viz také DP Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou na www.pneumologie.cz.

Gravidita a těžké astma

Těhotenství přináší klinicky významné změny respiračního systému, které mohou ovlivnit diagnostický proces, hodnocení kontroly i léčbu astmatu, zejména těžkého.

Vliv na dýchací centrum v průběhu gravidity vykazuje především progesteron, který navozuje zvýšení dechového objemu a při nezměněné dechové frekvenci vede ke zvýšení minutové ventilace. Tím vzniká mírná respirační alkalóza, a i určitá míra „fyziologické dušnosti v těhotenství“, která bývá nejvýraznější okolo 30. týdne gravidity. Symptomy astmatu mohou progredovat i díky progesteronem navozené relaxaci dolního jícnového svěrače a spolu se zvýšeným intraabdominálním tlakem hrozí vyšší riziko vzniku GERD. Kongesce horních cest dýchacích (tzv. těhotenská rýma) je způsobena větším překrvením, zvýšenou aktivitou a množstvím hlenových žlázek vlivem placentárního růstového hormonu. Elevace bránice směrem do hrudníku vede k poklesu TCL a funkční reziduální kapacity (FRC) – především snížením expiračního rezervního objemu (ERV), méně pak RV. Parametr VC a s ním spojený FEV₁ se absolutně redukuje maximálně o 5–10 %, protože hrudník se zadopředně i do stran „roztahuje“. Fyziologicky modifikovaná a potlačená aktivita buněčné imunity (mj. v zájmu navození „tolerance otcových antigenů“) vysvětluje vyšší riziko respiračních virových infekcí (mimo jiné i covid-19 a pandemické chřipky H1N1), které mohou být spouštěčem exacerbací těžkého astmatu.

Těhotenství má minimální vliv na dechovou frekvenci a hodnoty VC i FEV₁. Pokles FEV₁ a/nebo vzestup dechové frekvence u těhotné ženy jsou varovnými signály.

Zvýšená četnost symptomů astmatu je nejpravděpodobnější ve druhém a třetím trimestru, s vrcholem výskytu v šestém měsíci. Jako nejčastější příčina, kromě výše zmíněných fyziologických změn, se jeví snížená adherence k léčbě, zejména k IKS. Peripartální a poporodní exacerbace jsou méně časté. Je dokladováno, že nekontrolované astma s exacerbacemi významně zvyšuje riziko vrozených vývojových vad, předčasných porodů, nízké porodní hmotnosti, u matky pak těhotenstvím indukované hypertenze a preeklampsie.^{108,214}

Diagnostika těžkého astmatu v graviditě

Četnost a invazivitu diagnostických testů omezujeme pouze na nezbytnou míru.

Základní spirometrie a provedení bronchodilatačního testu (BDT) jsou bez rizik proveditelné ve všech stupních těhotenství, nicméně v rámci diferenciální diagnostiky BDT lze nahradit podáním protizánětlivé léčby IKS (zvláště u těhotných s hypertenzí nebo kardiovaskulárními nemocemi).

Bronchokonstrikční test, kortikoidní test SKT a jiná zatěžující vyšetření neprovádíme. S výhodou je využití vyšetření FeNO.

Léčba těžkého astmatu v graviditě a laktaci

V důsledku přirozených změn v těhotenství (zvýšený objem plazmy a glomerulární filtrace, progesteronem navozená snížená odpověď beta₂ receptorů, snížená motilita a perfuze žaludku a střev), které jsou nejvýraznější ve 3. trimestru, dochází ke snížení absorpce léků, zvýšení distribučního objemu a rychlejší metabolismu a eliminaci léků. Z těchto důvodů k dosažení správné účinné hladiny v těle matky je u některých systémově podávaných léků třeba vyšších dávek.

Léčba těžkého astmatu v graviditě a v laktaci se neliší od doporučených postupů stupňovité léčby dle tíže astmatu. Pokud je astma pod kontrolou, není nezbytné stávající léčbu měnit. Při zavádění nové terapie před těhotenstvím nebo během něj by však specialista měl zvolit molekuly s nejpřesvědčivějšími bezpečnostními profily.

Preferovanými molekulami IKS s ohledem na graviditu jsou budesonid, beklometazon a flutikazon propionát.^{214,215}

Z perorálně podávaných antiastmatik lze **antagonisty leukotrienů** v graviditě ponechat, pokud prokazují svou účinnost a byly dosud dobře tolerovány. **Teofyliny** doporučujeme spíše nepodávat. Gravidita může ovlivnit plazmatickou hladinu teofylinů různými směry, proto by byla nutná jejich monitorace.

Potřeba krátkodobě působících úlevových bronchodilatancí (SABA, SAMA nebo jejich kombinací) by u dobře kontrolovaných astmatiček (i v graviditě) měla být minimální. Jejich zvýšená potřeba (již nad 1×/týdně) signalizuje možnou ztrátu kontroly. Zásadní je vyhnout se vysokým dávkám fenoterolu – zvláště ke konci těhotenství mohou mít nežádoucí tokolytický efekt na dělohu a u novorozence vyvolávat třes, tachykardii, kolísání glykemie a hypokalemii.

Při exacerbaci astmatu přínos účinků **pulzů perorálních kortikosteroidů** jasně převažuje nad riziky léčby (90 % prednisonu je metabolizováno placentou, pouhých 10 % je dostupné plodu).

Gravidní astmatičky v průběhu **dlouhodobé léčby SKS nebo vysokými dávkami IKS** je třeba pečlivě monitorovat nejen z hlediska astmatu, ale také pro možné riziko systémových nežádoucích účinků, včetně laboratorních kontrol – glykosurie, glykemie a kalemie (přídavný efekt beta₂-agonistů, popř. i teofylinů na hodnoty kalemie).

Dlouhodobá léčba SKS v průběhu gravidity pro indikaci těžké astma má být podávána pouze v případech, že přínos léčby pro matku převáží riziko pro plod. Užívání SKS během těhotenství je spojeno s rizikem rozštěpu rtu s nebo bez rozštěpu patra, uzavření patra je dokončeno do konce 1. trimestru.²¹⁴

Rodičkám, užívajícím dlouhodobě prednison v dávce vyšší než 7,5 mg/den, by měl být během porodu (ev. v 6–8hodinových intervalech) podán parenterálně hydrokortizon v dávce 100 mg.

Pokud je gravidita u těžkých astmatiček léčených SKT plánována, zůstává otázkou, resp. klinickou výzvou, zda se nesnažit včasné před početím o převedení pacientky na biologickou léčbu s cílem SKS vysadit.

Nejdelší zkušenosti s **biologickou léčbou** astmatu v graviditě jsou u dříve registrovaných molekul – omalizumabu a mepolizumabu.²¹⁴

Pro užití biologické léčby v průběhu gravidity u těžkých astmatiček jsou postupně uváděna prospektivní data z multicentrických registrů, farmakovigilančních hlášení a observačních studií se srovnatelnými kontrolními skupinami bez expozice léčbou.²¹⁶ Z těchto dat lze odvozovat účinky biologických léků na astmatickou matku a vývoj plodu. Biologické léky v léčbě astmatu jsou buď humanizované (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, reslizumab) či humánní (dupilumab, tezepelumab) monoklonální IgG protilátky, které ve druhém a třetím trimestru procházejí placentární bariérou. Dle vývojových studií na zvířatech (registrace léků, SPC) s podáváním násobných dávek **nebyly prokázány škodlivé účinky monoklonálních protilátek** s ohledem na reprodukční toxicitu, embryofetální a postnatální vývoj plodu. Kategorie o ohledem na graviditu (US FDA) již není v současnosti k lékům přiřazována, je uváděn souhrn rizik. U výše uvedených biologik je uvedeno, že lék lze v těhotenství použít tehdy, pokud potenciální přínos převáží potenciální riziko pro plod.

V rámci observačních studií a kazuistických sdělení nebylo prokázáno, že by užití monoklonálních protilátek během gravidity zvyšovalo riziko předčasného porodu, porodu mrtvého dítěte, nízké porodní hmotnosti nebo vrozených malformací. Naopak je s převahou prezentován klinický názor, že přerušení biologické léčby může vést ke zhoršení astmatu s vyšším rizikem pro průběh gravidity než aplikované biologikum. Při kojení se monoklonální protilátky vylučují do mléka v nízkých koncentracích.

Absorpce imunoglobulinových molekul u novorozenců je fyziologicky zvýšena (mj. viz vstřebávání mateřských protilátek z kolostra) – ošetřující lékař by měl zvážit, zda je vhodné léčbu biologiky přerušit dle přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu.^{108,214,217}

V průběhu **porodu** u astmatických pacientek s rozvojem krvácení je doporučeno vyhnout se derivátům prostaglandinu F_{2α} (karboprost) pro riziko navození broncho-konstrikce. U astmatiček, které užívaly více než 7,5 mg prednisonu denně po dobu delší než dva týdny, by mělo být zváženo podání hydrokortizonu perinatálně i.v. v pravidelných intervalech k prevenci adrenální krize (blíže viz také kapitola B3, deeskalace SKT).²¹⁴

Kontroly těžké gravidní astmatičky jsou doporučovány dle závažnosti stavu až 1× měsíčně, při stabilizovaném průběhu gravidity i astmatu záleží na individuální domluvě a spolupráci s gynekologem.

Literatura

1. Abdurrahman, G., Schmiedeke, F., Bachert, C. et al. Allergy – A new role for T cell superantigens of *Staphylococcus aureus*? *Toxins (Basel)* 12, 3: 176, 2020.
2. Adatia, A., Wahab, M., Satia, I. Is tezepelumab more than just an anti-eosinophil drug? *Eur Respir J* 59, 1: 2101700, 2021.
3. Agache, I., Akdis, C. A., Akdis, M. et al. EAACI Biologicals Guidelines – Recommendations for severe asthma. *Allergy* 76, 1: 14–44, 2021.
4. Agache, I., Akdis, C., Jutel, M., Virchow, J. C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 67, 7: 835–846, 2012.
5. Agarwal, R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep* 11, 5: 403–413, 2011.
6. Akenroye, A., Lassiter, G., Jackson, J. W. et al. Comparative efficacy of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 150, 5: 1097–1105, 2022.
7. Anderson, G. P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 372, 9643: 1107–1119, 2008.
8. Anees, W., Huggins, V., Pavord, I. D. et al. Occupational asthma due to low molecular weight agents: eosinophilic and non-eosinophilic variants. *Thorax* 57, 3: 231–236, 2002.
9. Antušová, Z., Fila, L., Herout, V. et al. Non-CF bronchiektázie dospělých: stručný přehled pro praxi. *Vnitř Lék* 63, 11: 821–833, 2017.
10. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127, 20: 2391–2405, 2016.
11. Baptist, A. P., Busse, P. J. Asthma over the age of 65: All's well that ends well. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6, 3: 764–773, 2018.
12. Barnes, P. J. Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens? *Clin Exp Allergy* 39, 8: 1145–1151, 2009.
13. Barnes, P. J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 8, 3: 183–192, 2008.
14. Barnes, P. J., Pedersen, S., Busse, W. W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 157, 3 Pt 2: S1–S53, 1998.
15. Bel, E. H., Sousa, A., Fleming, L. et al.; Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED) Consortium, Consensus Generation. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 66, 10: 910–917, 2011.
16. Berry, M., Morgan, A., Shaw, D. E. et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 62, 12: 1043–1049, 2007.
17. Bhalla, A., Zhao, N., Rivas, D. D. et al. Exacerbations of severe asthma while on Anti-IL-5 biologics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 30, 5: 307–316, 2020.
18. Blaiss, M. S., Castro, M., Chipps, B. E. et al. Guiding principles for use of newer biologics and bronchial thermoplasty for patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 119, 6: 533–540, 2017.
19. Bochner, B. S. The eosinophil: For better or worse, in sickness and in health. *Ann Allergy Asthma Immunol* 121, 2: 150–155, 2018.
20. Breiteneder, H., Peng, Y. Q., Agache, I. et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy* 75, 12: 3039–3068, 2020.
21. Brusselle, G. G., Koppelman, G. H. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med* 386, 2: 157–171, 2022.
22. Brusselle, G., Bracke, K. Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 11, Supl. 5: S322–S328, 2014.
23. Brusselle, G. G., Vanderstichele, C., Jordens, P. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 68, 4: 322–329, 2013.

24. Brusselle, G. G., Maes, T., Bracke, K. R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med* 19, 8: 977–979, 2013.
25. Brychtová, Y., Doubek, M. Myeloidní a lymfoidní neoplázie s eozinofií. In: Léčebné postupy v hematologii – aktualizace 2022. Doporučení České hematologické společnosti ČLS JEP, 10.5.2022. (online: www.hematology.cz)
26. Buhl, R., Bel, E., Bourdin, A. et al. Effective management of severe asthma with biologic medications in adult patients: A literature review and international expert opinion. *J Allergy Clin Immunol Pract* 10, 2: 422–432, 2022.
27. Burrows, B., Martinez, F. D., Halonen, M. et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 320, 5: 271–277, 1989.
28. Busse, W. W., Morgan, W. J., Gergen, P. J. et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 364, 11: 1005–1015, 2011.
29. Caminati, M., Olivieri, B., Dama, A. et al. Dupilumab-induced hypereosinophilia: review of the literature and algorithm proposal for clinical management. *Expert Rev Respir Med* 16, 7: 713–721, 2022.
30. Carr, T. F., Zeki, A. A., Kraft, M. Eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 197, 1: 22–37, 2018.
31. Castanhinha, S., Sherburn, R., Walker, S. et al. Pediatric severe asthma with fungal sensitization is mediated by steroid-resistant IL-33. *J Allergy Clin Immunol* 136, 2: 312–322, 2015.
32. Chan, R., Stewart, K., Misirows, R., Lipworth, B. J. Targeting downstream type 2 cytokines or upstream epithelial alarmins for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 10, 6: 1497–1505, 2022.
33. Chang, J. T., Meza, R., Levy, D. T. et al. Prediction of COPD risk accounting for time-varying smoking exposures. *PLoS One* 16, 3: e0248535, 2021.
34. Chen, M. M., Roufosse, F., Wang, S. A. et al. An international, retrospective study of off-label biologic use in the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 10, 5: 1217–1228, 2022.
35. Chipps, B. E., Murphy, K. R., Oppenheimer, J. 2020 NAEPP Guidelines update and GINA 2021 – Asthma care differences, overlap, and challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract* 10, Supl. 1: S19–S30, 2022.
36. Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 43, 2: 343–373, 2014.
37. Coverstone, A. M., Seibold, M. A., Peters, M. C. Diagnosis and management of T2-High Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8, 2: 442–450, 2020.
38. Dal Negro, R. W., Tognella, S., Guerriero, M., Micheletto, C. Prevalence of tracheobronchomalacia and excessive dynamic airway collapse in bronchial asthma of different severity. *Multidiscip Respir Med* 8, 1: 32, 2013.
39. Dávila, I., Quirce, S., Olaguibel, J. M. Selection of biologics in severe asthma: A multifaceted algorithm. *J Investig Allergol Clin Immunol* 29, 4: 325–328, 2019.
40. Diamant, Z., Boot, J. D., Mantzouranis, E. et al. Biomarkers in asthma and allergic rhinitis. *Pulm Pharmacol Ther* 23, 6: 468–481, 2010.
41. Diver, S., Khalfaoui, L., Emson, C. et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodeling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 9, 11: 1299–1312, 2021.
42. Domingo, C. Overlapping effects of new monoclonal antibodies for severe asthma. *Drugs* 77, 16: 1769–1787, 2017.
43. Doubek, M., Brychtová, Y., Kisořová, J. et al. Diferenciální diagnostika eozinofilie. *Vnitř Lék* 60, Supl. 2: 21–27, 2014.
44. Dunican, E. M., Fahy, J. V. Asthma and corticosteroids: time for a more precise approach to treatment. *Eur Respir J* 49, 6: 1701167, 2017.
45. Durrani, S. R., Viswanathan, R. K., Busse, W. W. What effect does asthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives. *J Allergy Clin Immunol* 128, 3: 439–448; quiz 449–450, 2011.

-
46. Eldaibossy, S. A. M., Awad, A., Anshasi, N. Mepolizumab and dupilumab as a replacement to systemic glucocorticoids for the treatment of Chronic Eosinophilic Pneumonia and Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis – Case series, Almoosa specialist hospital. *Respir Med Case Rep* 34: 101520, 2021.
 47. Fauci, A. S., Harley, J. B., Roberts, W. C. et al. NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 97, 1: 78–92, 1982.
 48. de Jongste, J. C. Impact of treatment on bronchial hyperresponsiveness. *Pediatr Allergy Immunol* 7, Supl. 9: 18–24, 1996.
 49. Fitzpatrick, A. M., Chipps, B. E., Holguin, F., Woodruff, P. G. T2-"Low" Asthma: Overview and management strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8, 2: 452–463, 2020.
 50. Global Initiative for Asthma (GINA). 2022 GINA report, Global strategy for asthma management and prevention. (online: <http://ginasthma.org>)
 51. Gibson, P. G., Yang, I. A., Upham, J. W. et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 390, 10095: 659–668, 2017.
 52. Haldar, P., Pavord, I. D., Shaw, D. E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 178, 3: 218–224, 2008.
 53. Hama, N., Abe, R., Gibson, A., Phillips, E. J. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): Clinical features and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 10, 5: 1155–1167, 2022.
 54. Hartl, S., Breyer, M. K., Burghuber, O. C. et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 55, 5: 1901874, 2020.
 55. Hatzler, L., Panetta, V., Lau, S. et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 130, 4: 894–901, 2012.
 56. Hekking, P. W., Wener, R. R., Amelink, M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 135, 4: 896–902, 2015.
 57. Heribanová, L. Alergická bronchopulmonální aspergilóza. *Prakt Léč* 94, 2: 59–63, 2014.
 58. Holguin, F., Cardet, J. C., Chung, K. F. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 55, 1: 1900588, 2020.
 59. Jabbal, S., Lipworth, B. J. Blood eosinophils: The forgotten man of inhaled steroid dose titration. *Clin Exp Allergy* 48, 1: 93–95, 2018.
 60. Jack, J., Bajaj, T.. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
 61. Kai, Y., Yoshikawa, M., Matsuda, M. et al. Successful management of recurrent allergic bronchopulmonary aspergillosis after changing from mepolizumab to dupilumab: A case report. *Respir Med Case Rep* 39: 101723, 2022.
 62. Katial, R. K., Bensch, G. W., Busse, W. W. et al. Changing paradigms in the treatment of severe asthma: The role of biologic therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 5, Supl. 2: S1–S14, 2017.
 63. Kaur, R., Chupp, G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 144, 1: 1–12, 2019.
 64. Kraft, M., Brusselle, G., FitzGerald, J. M. et al. Patient characteristics, biomarkers and exacerbation risk in severe, uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 58, 6: 2100413, 2021.
 65. Kurashima, K., Takaku, Y., Ohta, C. et al. Smoking history and emphysema in asthma-COPD overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 12: 3523–3532, 2017.
 66. Laidlaw, T. M., Boyce, J. A. Aspirin-exacerbated respiratory disease – New prime suspects. *N Engl J Med* 374, 5: 484–488, 2016.
 67. Le Floch, A., Allinne, J., Nagashima, K. et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy* 75, 5: 1188–1204, 2020.
 68. Lommatzsch, M., Klein, M., Stoll, P., Virchow, J. C. Impact of an increase in the inhaled corticosteroid dose on blood eosinophils in asthma. *Thorax* 74, 4: 417–418, 2019.
 69. Lommatzsch, M., Brusselle, G. G., Canonica, G. W. et al. Disease-modifying anti-asthmatic drugs. *Lancet* 399, 10335: 1664–1668, 2022.

70. Lommatzsch, M., Suhling, H., Korn, S. et al. Safety of combining biologics in severe asthma: Asthma-related and unrelated combinations. *Allergy* 77, 9: 2839–2843, 2022.
71. Margelidon-Cozzolino, V., Tscipoulos, A., Chenivresse, C., de Nadai, P. Role of Th17 cytokines in airway remodeling in asthma and therapy perspectives. *Front Allergy* 3: 806391, 2022.
72. Mathur, S. K. Allergy and asthma in the elderly. *Semin Respir Crit Care Med* 31, 5: 587–595, 2010.
73. Matricardi, P. M. Molecular profile clustering of IgE responses and potential implications for specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 13, 4: 438–445, 2013.
74. McDowell, P. J., Diver, S., Yang, F. et al. The inflammatory profile of exacerbations in patients with severe refractory eosinophilic asthma receiving mepolizumab (the MEX study): a prospective observational study. *Lancet Respir Med* 9, 10: 1174–1184, 2021.
75. Menzella, F., Bertolini, F., Biava, M. et al. Severe refractory asthma: current treatment options and ongoing research. *Drugs Context* 7: 212561, 2018.
76. Menzies-Gow, A., Bafadhel, M., Busse, W. W. et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* 145, 3: 757–765, 2020.
77. Menzies-Gow, A., Corren, J., Bourdin, A. et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 384, 19: 1800–1809, 2021.
78. Menzies-Gow, A. N., McBrien, C., Unni, B. et al. Real world biologic use and switch patterns in severe asthma: Data from the International Severe Asthma Registry and the US CHRONICLE Study. *J Asthma Allergy* 15: 63–78, 2022.
79. Menzies-Gow, A., Wechsler, M. E., Brightling, Ch. E. et al.; DESTINATION study investigators. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med* S2213–2600(22)00492-1, 2023.
80. Milgrom, H., Fick, R. B. Jr., Su, J. Q. et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *rhuMAB-E25 Study Group. N Engl J Med* 341, 26: 1966–1973, 1999.
81. Moiseev, S., Bossuyt, X., Arimura, Y. et al.; European EGPA Study Group. International consensus on ANCA testing in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020.
82. Mukherjee, M., Nair, P. Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy? *Lancet Respir Med* 3, 11: 824–825, 2015.
83. Mukherjee, M., Aleman Paramo, F., Kjarsgaard, M. et al. Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med* 197, 1: 38–46, 2018.
84. Muraro, A., Lemanske, R. F. Jr., Hellings, P. W. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 137, 5: 1347–1358, 2016.
85. Nagase, H., Suzukawa, M., Oishi, K., Matsunaga, K. Biologics for severe asthma: The real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. *Allergol Int* 72, 1: 11–23, 2023.
86. Nair, P. Predictors of response to anti-IL-5 biologics. *Respirology* 25, 11: 1123–1125, 2020.
87. Ogbogu, P. U., Bochner, B. S., Butterfield, J. H. et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 124, 6: 1319–1325, 2009.
88. Oishi, K., Matsunaga, K. Three-step algorithm for biological therapy targeted IgE and IL-5 in severe asthma. *Immun Inflamm Dis* 6, 3: 374–376, 2018.
89. Ortega, H., Chupp, G., Bardin, P. et al. The role of mepolizumab in atopic and nonatopic severe asthma with persistent eosinophilia. *Eur Respir J* 44, 1: 239–241, 2014.
90. Papaioannou, A. I., Diamant, Z., Bakakos, P., Loukides, S. Towards precision medicine in severe asthma: Treatment algorithms based on treatable traits. *Respir Med* 142: 15–22, 2018.
91. Papaioannou, A. I., Fouka, E., Papakosta, D. et al. Switching between biologics in severe asthma patients. When the first choice is not proven to be the best. *Clin Exp Allergy* 51, 2: 221–227, 2021.
92. Papadopoulos, N. G., Barnes, P., Canonica, G. W. et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma. *Allergy* 75, 7: 1555–1563, 2020.

-
93. Papi, A., Brightling, C., Pedersen, S. E., Reddel, H. K. Asthma. *Lancet* 391, 10122: 783–800, 2018.
 94. Pavord, I. D., Hilvering, B., Shrimanker, R. Emerging biologics in severe asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 36, 3: 609–623, 2016.
 95. Posa, D., Perna, S., Resch, Y. et al. 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* 139, 2: 541–549, 2017.
 96. Pavord, I. D., Bel, E. H., Bourdin, A. et al. From DREAM to REALITI-A and beyond: Mepolizumab for the treatment of eosinophil-driven diseases. *Allergy* 77, 3: 778–797, 2022.
 97. Pavord, I. D., Barnes, P. J., Lemi re, C., Gibson, P. G. Diagnosis and assessment of the asthmas. *J Allergy Clin Immunol Pract* 11, 1: 1–8, 2023.
 98. Pérez de Llano, L., Tran, T. N., Al-Ahmad, M. et al. Characterization of eosinophilic and non-eosinophilic severe asthma phenotypes and proportion of patients with these phenotypes in the International Severe Asthma Registry (ISAR). *Am J Respir Crit Care Med* 201: A4525, 2020.
 99. Pérez de Llano, L., Dávila, I., Martínez-Morag n, E et al.; FEOS Study Group. Development of a tool to measure the clinical response to biologic therapy in uncontrolled severe asthma: The FEV₁, exacerbations, oral corticosteroids, symptoms score. *J Allergy Clin Immunol Pract* 9, 7: 2725–2731, 2021.
 100. Pérez de Llano, L., Dacal Rivas, D., Marina Malanda, N. et al. The response to biologics is better in patients with severe asthma than in patients with asthma-COPD overlap syndrome. *J Asthma Allergy* 15: 363–369, 2022.
 101. Peters, M. C., Kerr, S., Dunican, E. M. et al.; National Heart, Lung and Blood Institute Severe Asthma Research Program 3. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 143, 1: 104–113, 2019.
 102. Politis, J., Bardin, P. G. Switching biological therapies in adults with severe asthma: What are the dilemmas and is it worthwhile? *Ann Am Thorac Soc* 19, 12: 1965–1970, 2022.
 103. Pu chal, X. Targeted immunotherapy strategies in ANCA-associated vasculitis. *Joint Bone Spine* 86, 3: 321–326, 2019.
 104. Ramonell, R. P., Lee, F. E., Swenson, C., Kuruvilla, M. Dupilumab treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis: A case series. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8, 2: 742–743, 2020.
 105. Requena, G., van den Bosch, J., Akuthota, P. et al. Clinical profile and treatment in hypereosinophilic syndrome variants: A pragmatic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 10, 8: 2125–2134, 2022.
 106. Rodríguez, A. A., Chavez, D., Benzaquen, S. Bronchial thermoplasty for the treatment of severe persistent asthma. *Curr Opin Pulm Med* 29, 1: 43–46, 2023.
 107. Roufosse, F. Targeting the interleukin-5 pathway for treatment of eosinophilic conditions other than asthma. *Front Med (Lausanne)* 5: 49, 2018.
 108. R  i kov  Kirchnerov , O., Te l, M., M rka, H. et al. Alergick  bronchopulmonální aspergilóza (ABPA) a mo znosti její l  by. *Stud Pneumol Phtiseol* 70, 4: 149–154, 2010.
 109. Saxena, P., Choudhary, H., Muthu, V. et al. Which are the optimal criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis? A latent class analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 9, 1: 328–335, 2021.
 110. Shomali, W., Gotlib, J. World Health Organization – defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 97, 1: 129–148, 2022.
 111. Schatz, M., Rosenwasser, L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2, 6: 645–648, 2014.
 112. Schreiber, J., Br ker, B. M., Ehmann, R., Bachert, C. Nonatopic severe asthma might still be atopic: Sensitization toward *Staphylococcus aureus* enterotoxins. *J Allergy Clin Immunol* 143, 6: 2279–2280, 2019.
 113. Simpson, J. L., Yang, I. A., Upham, J. W. et al. Periostin levels and eosinophilic inflammation in poorly-controlled asthma. *BMC Pulm Med* 16, 1: 67, 2016.
 114. Sin, D. D., Miravittles, M., Mannino, D. M. et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J* 48, 3: 664–673, 2016.
 115. Svenningsen, S., Nair, P. Asthma endotypes and an overview of targeted therapy for asthma. *Front Med (Lausanne)* 4: 158, 2017.

116. Sze, E., Bhalla, A., Nair, P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy* 75, 2: 311–325, 2020.
117. Szeffler, S. J., Wenzel, S., Brown, R. et al. Asthma outcomes: biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 129, Supl. 3: S9–S23, 2012.
118. Teřl, M., Sedlák, V., Čáp, P. et al. Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and Allergy 72, 9: 1279–1287, 2017.
119. Teřl, M., Pohunek, P., Kuhn, M., Bystrouř, J. Four seasons of Czech asthma study: asthma characteristics and management reality in the Czech Republic. *J Asthma* 57, 8: 898–910, 2020.
120. Teřl, M., Jesenák, M. Managing T2-high severe asthma in HIV-infected patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 9, 2: 1041–1043, 2021.
121. Teřl, M. et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby astmatu. Semily: GEUM, 2015. (online: www.pneumologie.cz/guidelines) [cit. 12. 3. 2023]
122. Tiotiu, A. Applying personalized medicine to adult severe asthma. *Allergy Asthma Proc* 42, 1: e8–e16, 2021.
123. Thomas, D., McDonald, V. M., Pavord, I. D., Gibson, P. G. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J* 60, 5: 2102583, 2022.
124. Tonga, K. O., Chapman, D. G., Farah, C. S. et al. Reduced lung elastic recoil and fixed airflow obstruction in asthma. *Respirology* 25, 6: 613–619, 2020.
125. Upham, J. W., Le Lievre, Ch., Jackson, D. J. et al. Defining a severe asthma super-responder: findings from a delphi process. *J Allergy Clin Immunol Pract* 9, 11: 3997–4004, 2021.
126. Vanřk, P., Novosad, J., Kirchnerová, O. et al.; 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* 16: 81, 2020.
127. van der Veer, T., Dallinga, M. A., van der Valk, J. P. M. et al. Reduced exacerbation frequency and prednisone dose in patients with ABPA and asthma treated with dupilumab. *Clin Transl Allergy* 11, 10: e12081, 2021.
128. Walsh, G. M. Biologics targeting IL-5, IL-4 or IL-13 for the treatment of asthma – an update. *Expert Rev Clin Immunol* 13, 2: 143–149, 2017.
129. Wechsler, M. E., Akuthota, P., Jayne, D. et al.; EGPA Mepolizumab Study Team. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 376, 20: 1921–1932, 2017.
130. Wenzel, S. E., Castro, M., Corren, J. et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 388, 10039: 31–44, 2016.
131. Wenzel, S. E. Severe adult asthmas: integrating clinical features, biology, and therapeutics to improve outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 203, 7: 809–821, 2021.
132. White, J., Dubey, S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmun Rev* 22, 1: 103219, 2023.
133. Wu, J. Z., Ma, L. J., Zhao, L. M. et al. Significance of fractional exhaled nitric oxide combined with serum procalcitonin and C-reactive protein in evaluation of elderly asthma. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 33, 2: 185–188, 2013.
134. Yamasaki, A., Okazaki, R., Harada, T. Neutrophils and asthma. *Diagnostics (Basel)* 12, 5: 1175, 2022.
135. GINA Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients. Update 2021. (online: <http://ginasthma.org>)
136. Sorkness, R. L., Bleecker, E. R., Busse, W. W. et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol* (1985) 104, 2: 394–403, 2008.
137. Kraft, M., Richardson, M., Hallmark, B. et al.; ATLANTIS study group. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med* 10, 7: 661–6618, 2022.

-
138. Baraldi, F., Alfano, F., Contoli, M., Papi, A. Small Airway Disease in Asthma: Why is it so important? *Arch Bronconeumol* 58, 6: 471–473, 2022.
 139. Diamant, Z., Vijverberg, S., Alving, K. et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy* 74, 10: 1835–1851, 2019.
 140. Jesenak, M., Diamant, Z. Blood eosinophils: In quest of a Holy Grail for personalized asthma treatment with biologicals. *Allergy* 75, 6: 1294–1297, 2020.
 141. Lugogo, N. L., Kreindler, J. L., Martin, U. J. et al. Blood eosinophil count group shifts and kinetics in severe eosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 125, 2: 171–176, 2020.
 142. SPC/úhradová kritéria SÚKL léčivých přípravků s obsahem jednotlivých účinných látek (biologik). (online: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>)
 143. SPC léčivých přípravků s obsahem dupilumabu. (online: <https://www.sukl.cz/modules/medication/>)
 144. Fukakusa, M., Bergeron, C., Tulic, M. K. et al. Oral corticosteroids decrease eosinophil and CC chemokine expression but increase neutrophil, IL-8, and IFN-gamma-inducible protein 10 expression in asthmatic airway mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 115, 2: 280–286, 2005.
 145. Holgate, S. T., Wenzel, S., Postma, D. S. et al. Asthma. *Nat Rev Dis Primers* 1, 1: 15025, 2015.
 146. Jesenak, M., Zelieskova, M., Babusikova, E. Oxidative stress and bronchial asthma in children – causes or consequences? *Front Pediatr* 5: 162, 2017.
 147. Kozik, A., Huang, Y. J. Ecological interactions in asthma: from environment to microbiota and immune responses. *Curr Opin Pulm Med* 26, 1: 27–32, 2020.
 148. González-Díaz, S. N., Villarreal-Gonzalez, R. V., De Lira-Quezada, C. E., Guzman-Avilan, R. I. Outcome measures to be considered on asthma in elderly. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 19, 3: 209–215, 2019.
 149. McDonald, V. M., Gibson, P. G. Treatable traits in asthma: moving beyond diagnostic labels. *Med J Aust* 216, 7: 331–333, 2022.
 150. Diamant, Z., van den Berge, M., Hanania, N. A. Editorial: Asthma: a modifiable disease on a crossroad. *Curr Opin Pulm Med* 26, 1: 1–2, 2020.
 151. Cowan, D. C., Cowan, J. O., Palmay, R. et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax* 65, 5: 384–390, 2010.
 152. Kršek, M. Systémová léčba glukokortikoidy: praktický pohled. *Vnitř Lék* 61, 10: 905–912, 2015.
 153. Hamada, K., Oishi, K., Murata, Y. et al. Feasibility of discontinuing biologics in severe asthma: An algorithmic approach. *J Asthma Allergy* 14: 1463–1471, 2021.
 154. Assaf, S. M., Hanania, N. A. Biological treatments for severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 19, 4: 379–386, 2019.
 155. Fox, H. M., Rotolo, S. M. Combination anti-IgE and anti-IL5 therapy in a pediatric patient with severe persistent asthma. *J Pediatr Pharmacol Ther* 26, 3: 306–310, 2021.
 156. Dixon, A. E., Poynter, M. E. Mechanism of asthma in obesity. Pleiotropic aspects of obesity produce distinct asthma phenotypes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 54, 5: 601–608, 2016.
 157. Denning, D. W., O'Driscoll, B. R., Hogaboam, C. M. et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 27, 3: 615–626, 2006.
 158. Wenzel, S. Severe asthma: from characteristic to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy* 42, 5: 650–658, 2012.
 159. Godar, M., Blanchetot, C., de Haard, H. et al. Personalized medicine with new biologics for severe type 2 asthma: current status and future prospects. *MAbs* 10, 1: 34–45, 2018.
 160. Lambrecht, B. N., Hammad, H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 16, 1: 45–56, 2015.
 161. Galli, S. J., Tsai, M., Piliponsky, A. M. The development of allergic inflammation. *Nature* 454, 7203: 445–454, 2008.
 162. Smith, S. G., Chen, R., Kjarsgaard, M. et al. 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* 137, 1: 75–86, 2016.
 163. Bagnasco, D., Ferrando, M., Varricchi, G. et al. A critical evaluation of anti-IL-13 and anti-IL-4 strategies in severe asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 170, 2: 122–131, 2016.

164. Whittaker, L., Niu, N., Temann, U. et al. Interleukin-13 mediates a fundamental pathway for airway epithelial mucus induced by CD4 T cells and interleukin-9. *Am J Respir Cell Mol Biol* 27, 5: 593–602, 2002.
165. Bachert, C., Humbert, M., Hanania, N. A. et al. *Staphylococcus aureus* and its IgE-inducing enterotoxins in asthma: current knowledge. *Eur Respir J* 55, 4: 1901592, 2020.
166. Woo, S. D., Luu, Q. Q., Park, H.-S. NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD): from pathogenesis to improved care. *Front Pharmacol* 11: 1147, 2020.
167. Nagarkar, D. R., Poposki, J. A., Comeau, M. et al. Airway epithelial cells activate TH2 cytokine production in mast cells through IL-1 and thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol* 130, 1: 225–232, 2012.
168. Leckie, M. J., ten Brinke, A., Kahn, J. et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 356, 9248: 2144–2148, 2000.
169. Gevaert, P., Omachi, T. A., Corren, J. et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 146, 3: 595–605, 2020.
170. Kolkhir, P., Muñoz, M., Asero, R. et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 149, 6: 1819–1831, 2022.
171. Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněném peru. Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu)
172. Castro, M., Corren, J., Pavord, I. D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 378, 26: 2486–2496, 2018.
173. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 69, Suppl. 1: 1–192, 2014.
174. de Vries, J. E. The role of IL-13 and its receptor in allergy and inflammatory responses. *J Allergy Clin Immunol* 102, 2: 165–169, 1998.
175. Shinkai, A., Yoshisue, H., Koike, M. et al. A novel human CC chemokine, eotaxin-3, which is expressed in IL-4-stimulated vascular endothelial cells, exhibits potent activity toward eosinophils. *J Immunol* 163, 3: 1602–1610, 1999.
176. Hinks, T. S. C., Levine, S. J., Brusselle, G. G. Treatment options in type-2 low asthma. *Eur Respir J* 57, 1: 2000528, 2021.
177. Casale, T. B., Luskin, A. T., Busse, W. et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: Evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7, 1: 156–164, 2019.
178. Sverrild, A., Hansen, S., Hvidtfeldt, M. et al. The effect of tezepelumab on airway hyperresponsiveness to mannitol in asthma (UPSTREAM). *Eur Respir J* 59, 1: 2101296, 2021.
179. Munakata, M. Airway remodeling and airway smooth muscle in asthma. *Allergol Int* 55, 3: 235–243, 2006.
180. Sorkness, R. L., Bleecker, E. R., Busse, W. W. et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J Appl Physiol* (1985) 104, 2: 394–403, 2008.
181. Koichiro Asano, Akira Hebisawa, Takashi Ishiguro, et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol* 147, 4: 1261–1268, 2021.
182. Agarwal, R., Muthu, V., Sehgal, I. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Chest Med* 43, 1: 99–125, 2022.
183. Rick, E. M., Woolnough, K., Pashley, C. H., Wardlaw, A. J. Allergic fungal airway disease. *J Investig Allergol Clin Immunol* 26, 6: 344–354, 2016.
184. Agarwal, R., Saxena, P., Muthu, V. et al. Evaluation of simpler criteria for diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Front Cell Infect Microbiol* 12: 861866, 2022.

-
185. Kono, Y., Tsushima, K., Yamaguchi, K. et al. The utility of galactomannan antigen in the bronchial washing and serum for diagnosing pulmonary aspergillosis. *Respir Med* 107, 7: 1094–1100, 2013.
 186. Erasó, I. C., Sangiovanni, S., Morales, E. I., Fernández-Trujillo, L. Use of monoclonal antibodies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma and cystic fibrosis: literature review. *Ther Adv Respir Dis* 14: 1753466620961648, 2020.
 187. Muthu, V., Sehgal, I. S., Prasad, K. T. et al. Epidemiology and outcomes of allergic bronchopulmonary aspergillosis in the elderly. *Mycoses* 65, 1: 71–78, 2022.
 188. Wardlaw, A. J., Rick, E. M., Pur Ozyigit, L. et al. New perspectives in the diagnosis and management of allergic fungal airway disease. *J Asthma Allergy* 14: 557–573, 2021.
 189. Chishimba, L., Niven, R. M., Cooley, J., Denning, D. W. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. *J Asthma* 49, 4: 423–433, 2012.
 190. Bini, F., Visca, D., Grassi, N. et al. Retrospective study on the combined use of voriconazole and prednisolone in the treatment of acute allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *ERS Journal* 54, Suppl. 3: PA545, 2019.
 191. Mümmeler, C., Kemmerich, B., Behr, J. et al. Differential response to biologics in a patient with severe asthma and ABPA: a role for dupilumab? *Allergy Asthma Clin Immunol* 16: 55, 2020.
 192. Leung, J. M., Sin, D. D. Asthma-COPD overlap syndrome: pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets. *BMJ* 358: j3772, 2017.
 193. Koblížek, V., Chlumský, J., Zindr, V. et al.; Czech Pneumological and Phthisiological Society. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 157, 2: 189–201, 2013. (česká verze dostupná na www.pneumologie.cz)
 194. Gibson, P. G., McDonald, V. M. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six. *Thorax* 70, 7: 683–691, 2015.
 195. Barnes, P. J. Asthma-COPD overlap. *Chest* 149, 1: 7–8, 2016.
 196. Menezes, A. M. B., Montes de Oca, M., Pérez-Padilla, R. et al.; PLATINO Team. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest* 145, 2: 297–304, 2014.
 197. Miravittles, M., Dirksen, A., Ferrarotti, I. et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 50, 5: 1700610, 2017.
 198. Koblížek, V., Chlumský, J., Zindr, V. et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN. In: Kolek, V. et al. *Doporučené postupy v pneumologii*. 3. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf, 2019. (p. 18–48).
 199. Chlumský, J. Standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s CHOPN s prokázanou deficiencí alfa-1 antitrypsinu (AATD). In: Kolek, V. et al. *Doporučené postupy v pneumologii*. 3. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf, 2019. (p. 48–57).
 200. Hines, K. L., Peebles, R. S. Jr. Management of the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): a review of the evidence. *Curr Allergy Asthma Rep* 17, 3: 15, 2017.
 201. Albertson, T. E., Chenoweth, J. A., Pearson, S. J., Murin, S. The pharmacological management of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS). *Expert Opin Pharmacother* 21, 2: 213–231, 2020.
 202. Zatloukal, J., Brat, K., Neumannova, K. et al. Chronic obstructive pulmonary disease – diagnosis and management of stable disease; a personalized approach to care, using the treatable traits concept based on clinical phenotypes. Position paper of the Czech Pneumological and Phthisiological Society. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 164, 4: 325–356, 2020.
 203. Matsumoto, H. Bronchiectasis in severe asthma and asthmatic components in bronchiectasis. *Respir Investig* 60, 2: 187–196, 2022.
 204. Crimi, C., Ferri, S., Campisi, R., Crimi, N. The link between asthma and bronchiectasis: State of the art. *Respiration* 99, 6: 463–476, 2020.

205. García-Clemente, M., Enríquez-Rodríguez, A. I., Iscar-Urrutia, M. et al. Severe asthma and bronchiectasis. *J Asthma* 57, 5: 505–509, 2020.
206. Porsbjerg, C., Menzies-Gow, A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respirology* 22, 4: 651–661, 2017.
207. Reiter, A., Gotlib, J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood* 129, 6: 704–714, 2017.
208. Valent, P., Klion, A. D., Horny, H. P. et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 130, 3: 607–612, 2012.
209. Ackerman, S. J., Butterfield, J. H. Eosinophilia, eosinophil-associated diseases, chronic eosinophilic leukemia, and the hypereosinophilic syndromes. In: Hoffman, R., Benz, E. Jr, Shattil, S. J. et al. (eds.) *Hematology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.
210. Jennette, J. C., Falk, R. J., Bacon, P. A. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65, 1: 1–11, 2013.
211. Kodet, O. Vaskulitidy z pohledu dermatologa. *Čes-slov Derm* 96, 3: 99–123, 2021.
212. Nguyen, Y., Guillevin, L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Semin Respir Crit Care Med* 39, 4: 471–481, 2018.
213. Chung, S. A., Langford, C. A., Maz, M. et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 73, 8: 1366–1383, 2021.
214. Couillard, S., Connolly, C., Borg, C., Pavord, I. Asthma in pregnancy: An update. *Obstet Med* 14, 3: 135–144, 2021.
215. Chambers, C. D., Krishnan, J. A., Alba, L. et al. The safety of asthma medications during pregnancy and lactation: Clinical management and research priorities. *J Allergy Clin Immunol* 147, 6: 2009–2020, 2021.
216. Namazy, J. A., Blais, L., Andrews, E. B. et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort*. *J Allergy Clin Immunol* 145, 2: 528–536, 2020.
217. Shakuntulla, F., Chiarella, S. E.. Safety of biologics for atopic diseases during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 10, 12: 3149–3155, 2022.
218. Cosío, B. G., Dacal, D., Pérez de Llano, L. Asthma-COPD overlap: identification and optimal treatment. *Ther Adv Respir Dis* 12: 1753466618805662.
219. Plaza, V., Álvarez, F., Calle, M. 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* 53, 8: 443–449, 2017.
220. Schleich, F. N., Seidel, L., Sele, J. et al. Asthma-COPD overlap syndrome: pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets. *Thorax* 65, 12: 1039–1044, 2010.
221. Sorino, C., Scichilone, N., D'Amato, M. et al. Asthma-COPD overlap syndrome: recent advances in diagnostic criteria and prognostic significance. *Minerva Med* 18, 3 Supl. 1: 1–5, 2017.
222. Takiguchi, H., Asano, K. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). *Nihon Rinsho* 74, 5: 778–782, 2016.
223. Tho, N. V., Park, H. Y., Nakano, Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge. *Respirology* 21, 3: 410–418, 2016.
224. Toledo-Pons, N., van Boven, J. F. M., Román-Rodríguez, M. et al. Time to move from the description of different phenotypes to the treatable traits. *PLoS One* 14, 1: e0210915, 2019.
225. Zatloukal, J. et al. *Stud Pneumol Phthiseol* 2023 (in press).
226. Hartnger, J., Vaněček, V., Teřl, M. Klinicko-farmakologické aspekty biologické a cílené léčby. *Farmakoter Revue* 4, 6: 1–7, 2019.
227. Kelly, C., Chalmers, J. D., Crossingham, I. et al. Macrolide antibiotics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 3, 3: CD012406, 2018.

Seznam zkratk

AAFS	astma asociované s fungální/plísňovou senzibilizací
ABPA	alergická bronchopulmonální aspergilóza
ABPM	alergická bronchopulmonální mykóza
ACO(S)	(asthma-COPD overlap syndrom), syndrom překryvu/overlap astmatu a CHOPN
ACT	(asthma control test), test kontroly astmatu
AEC	absolutní počet eozinofilů periferní krve
AFAD	(allergic fungal airway disease), alergická mykotická onemocnění dýchacích cest
AIT	alergenová imunoterapie
ALG	alergologie
ANCA	(anti-neutrophil cytoplasmic antibody), antineutrofilní cytoplazmatické protilátky
anti-MPO	protilátky proti myeloperoxidáze
ASA/NSA	kyselina acetylsalicylová/nesteroidní antiflogistika
ATB	antibiotika
ATS	(American Thoracic Society)
BD	bronchodilatační
BDP	beklometazon dipropionát
BDT	bronchodilatační test
BE	bronchiektázie
BHR	bronchiální hyperreaktivita
BTS	(British Thoracic Society)
BUD	budesonid
CB	centrální bronchiektázie
CCP	cyklofosamid
CF	cystická fibróza
CIC	ciklesonid
CRP	C-reaktivní protein
CRSwnP	chronická rinosinitida s nosní polypózou
CSS	syndrom Churg-Straussové
CT	(computerized tomography), výpočetní tomografie
ČPFS	Česká pneumologická a ftizeologická společnost
ČR	Česká republika
ČSAKI	Česká společnost alergologie a klinické imunologie
DP	doporučený postup
DPI	(dry powder inhaler), inhalátor/inhalační systém pro práškovou formu léků
DRESS	(drug reaction (rash) with eosinophilia and systemic symptoms), reakce na lék/vyrážka s eozinofilií a systémovými projevy
EBM	(evidence-based medicine), medicína založená na důkazech
EERJCH	extraezofageální refluxní nemoc jícnu
EGPA	eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou
EMA	(European Medicines Agency), Evropská léková agentura
ERV	expirační rezervní objem
EU	Evropská unie
FAO	fixovaná bronchiální obstrukce
FDA	(Food and Drug Administration), Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (USA)
FeNO	oxid dusnatý ve vydechaném vzduchu
FEV1	usilovně vydechnutý objem za 1. vteřinu
FF	flutikazon furoát
FP	flutikazon propionát
FRC	funkční reziduální kapacita

GER	gastroezofageální reflux
GINA	(Global Initiative for Asthma), Globální iniciativa pro astma
GIT	gastrointestinální trakt
GPA	granulomatóza s polyangiitidou (dříve Wegenerova)
HE	hypereozinofilie
HES	hypereozinofilní syndrom
HLA	hlavní histokompatibilní komplex
HPA osa	osa hypotalamus-hypofýza-nadledviny
HRCT	(high-resolution computerized tomography), výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
IBD	(Inflammatory Bowel Disease), idiopatické střevní záněty
IFN	interferon
IgE	imunoglobulin E
IgG	imunoglobulin G
ICHS	ischemická choroba srdeční
IKS	inhalační kortikosteroidy
IL	interleukin (např. IL-6, interleukin 6)
IL-5R	receptor pro interleukin 5
ILC2	innate type 2 lymfocyty
ISAR	(International Severe Asthma Registry)
JIP	jednotka intenzivní péče
KO	krevní obraz
LABA	(long-acting beta-agonists), beta-agonisté s dlouhodobým účinkem
LAMA	(long-acting muscarinic antagonists), dlouhodobě působící antagonisté muskarinových receptorů
LE	lupus erythematosus
LLN	dolní limit normy
LMWA	(low-molecular-weight allergens/agents), nízkomolekulární alergeny
MF	mometazon furoát
MHC	hlavní histokompatibilní systém
MMF	mykofenolát mofetil
MP	monoklonální protilátka
NAEPP	(National Education and Prevention Program, USA)
NCTA	národní centrum pro těžké astma
NERD	(nonsteroidal antiinflammatory drugs exacerbated respiratory disease)
NGS	(next generation sequencing)
NICE	(National Institute for Health and Care Excellence) (Velká Británie)
NKT	(natural killer T cells), přirození zabíječi
NSAID	(non-steroidal antiinflammatory drugs), nesteroidní antiflogistika
NÚ	nežádoucí účinky
OLA	obtížně léčitelné astma
OSAS	syndrom obstrukční spánkové apnoe
PEFR	(peak expiratory flow rate), vrchol výdechové průtokové rychlosti
pMDI	(pressurized metered-dose inhaler), tlakový dosovaný aerosol/aerosolový dávkovač
PNE	pneumologie
ppb	(parts per billion), jednotka, počet částic v miliardě
RA	revmatoidní artritida
RAC	vysoce reaktivní chemikálie
RTG	rentgenové (záření, vyšetření)
SABA	(short-acting beta agonists), krátce působící beta agonisté

SAFS	těžké astma s mykotickou senzibilizací
SAMA	(short-acting muscarinic antagonists), krátce působící antagonisté muskarinových receptorů
SHARP	(Severe Heterogeneous Asthma Research Project, ERS)
SKS	systémové kortikosteroidy
SKT	systémová kortikoterapie
SPC	souhrn údajů o přípravku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TA	těžké astma
TCL	totální kapacita plic
Th	T helper (pomocný/é) lymfocyt(y)
TNF alfa	tumor necrosis faktor alfa
TRA	těžké refrakterní astma
TSLP	thymický stromální lymfopoetin
VC	vitální kapacita (plic)
VC _{max}	maximální vitální kapacita plic (VC měřená při manévru usilovného výdechu)

Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu

Autoři

Doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D., MUDr. Vratislav Sedlák, Ph.D. a MUDr. Irena Krčmová, CSc.

Recenze

MUDr. Beáta Hutýrová, Ph.D., MUDr. Eva Voláková, MUDr. Jakub Novosad, Ph.D.

Ilustrace

Hana Kotlandová

Návrh obálky

Klára Víznerová

ISBN 978-80-87969-64-9

1. vydání, 2022/2023.

Vydalo Nakladatelství GEUM, s.r.o.,

se sídlem: Nádražní 66, 513 01 Semily

Redakce: GEUM, Mariánská 552, 470 01 Česká Lípa

Vytiskla Tiskárna Glos s.r.o.

© Nakladatelství GEUM, s.r.o. a autoři.

