

Primární imunodeficity u dětí, současné možnosti léčby

MUDr. Pavel Rozsival^{1,2}, doc. MUDr. Eva Pařízková, CSc.^{1,2}, MUDr. Pavlína Králíčková³

¹Dětská klinika, FN Hradec Králové
²Katedra pediatrie, Lékařská fakulta UK v Hradci Králové
³Ústav klinické imunologie a alergologie, FN Hradec Králové

Autoři prezentují přehled současných možností léčby primárních imunodeficitů u dětí. Největší pozornost je v textu věnována antimikrobiální terapii a substituci protilátek, což jsou nejčastější postupy, se kterými se primární pediatři setkávají.
Klíčová slova: primární imunodeficity, substituce protilátek, chemoprophylaxe, očkování.

Primary immunodeficiencies in children, current therapeutic options

Authors present an overview of current therapeutic possibilities of primary immunodeficiencies in children. The largest part is devoted to antimicrobial therapy and antibody substitution, which are the most common procedures encountered by primary pediatricians.
Key words: primary immunodeficiencies, antibody substitution, chemoprophylaxis, vaccination.

Pediatr. praxi 2012; 13(3): 149–152

Úvod

Imunitní systém (IS) je jedním z pilířů homeostázy organismu. Jeho základní funkcí je rozpoznávání nebezpečných vzorů antigenů a reakce na ně s cílem eliminace jejich zdroje z organismu. Může se jednat o zdroj vnější (především infekční) i vnitřní (patologicky, zejména nádorově změněné struktury). Ve své činnosti je úzce propojen s ostatními systémy, někteří autoři hovoří například přímo o neuro-imuno-endokrinním systému (1). Vzhledem k šíři problematiky ke specifickým každé jednotlivé poruchy bychom rádi podali stručný a spíše obecný přehled se zaměřením na primární imunodeficity (PID) a možnosti jejich léčby.

Klasifikace primárních imunodeficitů

Klasifikace primárních imunodeficitů vychází z patogenetických kategorií, definovaných imunologickými společnostmi sdruženými v IUIS (International Union of Immunological Societies). Existuje přes 150 geneticky definovaných PID, proto nelze podat jejich úplný přehled, pravidelně je publikován update (2). Každé dělení je víceméně kompromis, neboť jedna porucha může náležet do několika skupin a navíc mutace v jednom genu může vyústit v různé fenotypy. Pro diagnostická kritéria doporučujeme navštívit stránky ESID nebo JMF (3). Základní přehled klasifikace je uveden v tabulce 1.
Již ze samotného přehledu vyplývá, že se jedná nejen o poruchy typu deficiencí, ale též o nemoci charakteru autoimunit. Je také potřeba zdůraznit, že i u deficientních stavů mohou být komplikacemi autoimunitní fenomény

Tabulka 1. Přehled klasifikace primárních imunodeficitů. Podle (2)

Skupina	Příklady onemocnění
Kombinované poruchy T- a B-lymfocytů (predominantně T-lymfocytů)	Těžká kombinovaná imunodeficeience (SCID) CD40L deficeience (Hyper-IgM syndrom 1)
Převážně protilátkové poruchy	X-vázaná nebo AR agamaglobulinémie Běžné variabilní imunodeficeience (CVID) Poruchy specifických protilátek Deficity podtříd IgG Selektivní IgA deficeience
Jiné dobře definované syndromy s imunodeficiencí	Wiskott-Aldrichův syndrom Ataxia teleangiectasia a další poruchy opravných mechanismů DNA Hyper-IgE syndromy
Poruchy s imunitní dysregulací	Familiární syndromy hemofagocytující lymfohistiocytózy (HLH) X-vázaný lymfoproliferativní syndrom Autoimunitní lymfoproliferativní syndrom (ALPS)
Vrozené poruchy funkce nebo počtu fagocytů (nebo obojího)	Těžká kongenitální neutropenie (Kostmannův syndrom) Cyklická neutropenie X-vázaná nebo AR chronická granulomatózní nemoc (CGD)
Poruchy přirozené obranyschopnosti	Chronická mukokutánní kandidóza IRAK-4 (IL-1 receptor-associated kinase) deficeience
Autoinflamatorní poruchy	Familiární středomořská horečka Hyper-IgD syndrom
Poruchy komplementu	Deficeience jednotlivých faktorů Hereditární angioedém (deficit C1-inhibitoru)

(typicky u CVID) a může být též zvýšená četnost nádorových onemocnění (CVID, poruchy reparace DNA). U autoimunitních komplikací imunodeficitů je situace ztížena omezeným použitím vyšetření autoprotilátek, které mohou být vzhledem k nedostatečné tvorbě falešně negativní, při klinickém podezření je tedy vhodné volit jiné metody, včetně časného odběru biotických vzorků.

Důležitost znalosti správné normy

Před vlastním popisem postupů v léčbě poruch obranyschopnosti považujeme coby

pediatři za důležité zdůraznit různost normy v průběhu dětství. Pro správné hodnocení vyšetření je nesmírně důležité znát základní fakta o vývoji absolutních i relativních hodnot jednotlivých složek obranyschopnosti během dětství. Například během prvního roku života prudce kolísá normální hladina IgG protilátek – od hladiny srovnatelné s dospělými po narození a v prvních týdnech života (v důsledku aktivního transportu IgG přes placentu zejména ve třetím trimestru těhotenství), přes nadir okolo 2 g/l mezi 3.–6. měsícem věku, po hladinu obvykle nad 3 g/l kolem jednoho roku věku (tabulka 2).

Též existují významné rozdíly mezi jednotlivými populacemi (např. Afroameričani a kavkazská populace). Je tedy nesmírně důležité používat správné normy, sledovat trend vývoje, reakce na vnější stimuly (např. očkování) a též korelovat zjištěnou laboratorní odchylku s klinickými příznaky, neboť existují typické vazby mezi typem poruchy a typem patogenů (4).

Klíčové postupy u pacientů s poruchami obranyschopnosti

Diagnóza

Zásadní pro úspěch při léčbě dětí s poruchami obranyschopnosti je několik faktorů. Prvním je včasná diagnóza. Většina primárních imunodeficitů patří mezi vzácná onemocnění a obvykle přicházejí pacienti k ne-imunologům. Důležité je proto na diagnózu primárního imunodeficitu pomyslet, provést alespoň základní vyšetření a pacienta konzultovat s imunologem. Pro zvýšení pozornosti k této skupině poruch bylo vyvinuto značné úsilí a vypracováno několik schémat (4), která vždy obsahují výčet varovných příznaků (European Society for Immune Deficiencies, Jeffrey Modell Foundation a další). Zásadní jsou recidivující infekce středního ucha, vedlejších nosních dutin, pneumonie, neobvyklá lokalizace infekcí (orgánové abscesy), úporné slizniční infekce (zejména kandidóza), neprospívání zejména s chronickým průjemem (5, 6). Důležité je znát typické klinické obrazy základních skupin imunodeficitů – protilátkové poruchy se obvykle prezentují opakovanými infekcemi v ORL oblasti (hlavně záněty středouší) a záněty dýchacích cest, postiženy mohou být i jiné orgánové systémy. Agamaglobulinémie se obvykle projeví dříve (3. měsíc – 2 roky), po ztrátě ochrany mateřskými protilátkami v krvi, příp. slizničními dodanými kojením, u mírnějších poruch je často spíše zvýšená/protrahovaná nemocnost a pozdější začátek obtíží. U dětí trpících zvýšenou frekvencí respiračních infekcí („často nemocné děti“), které tvoří velkou část klientů imunologické poradny, je vždy varovným příznakem výskyt pneumonie. Diferenciální diagnóza je však široká, včetně běžných stavů (atopie, bronchiální hyperreaktivita/astma, hypertrofická adenoidní vegetace, gastroezofageální reflux). Pacienti s kombinovanými poruchami (SCID) většinou neprospívají již od časného kojeneckého věku a mívají neovlivnitelný průjem, typické jsou pro ně těžké infekce způsobené oportunními mikroby (pneumocystová pneumonie apod.). Již základní vyšetření z odběrů u PLDD může napovědět (snížené hladiny základních tříd protilátek

Tabulka 2. Vývoj hladiny protilátek v dětství. Zdroj: E. deVries, as determined by the Central Laboratory of the Blood transfusion service in Amsterdam; Clinical Chemistry 1982; 28: 127; European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry 1996; 34: 517;

	IgG	IgA	IgM
Děti			
Novorozené	6,1–15,4	0,01–0,04	0,06–0,3
3měsíční	1,7–5,6	0,05–0,5	0,3–1,0
6měsíční	2,0–6,7	0,08–0,7	0,3–1,0
1roční	3,3–11,6	0,1–1,0	0,4–1,7
2–6leté	4,0–11,0	0,1–1,6	0,5–1,8
7–12leté	6,0–12,3	0,3–2,0	0,5–2,0
Dospělí	7–16	0,7–4	0,4–2,3

u hypo-/agamaglobulinémie, event. v kombinaci s lymfopenií u SCID). U pacientů s poruchami fagocytů jsou typické pyogenní infekce vnitřních orgánů a opakované ORL a respirační infekce, vzácněji infekce Aspergilem nebo jinými plísněmi. Opět již zcela základní vyšetření jako krevní obraz s diferenciálním rozpočtem (těžká neutropenie u Kostmannova syndromu nebo cyklické neutropenie) může vést k diagnóze (4).

Léčba

Základní vymezení

U pacientů se stanovenou diagnózou PID léčba sestává z opatření podpůrných – chemoprophylaxe antibiotiky, případně antimykotiky, očkování, substituční léčby, tedy náhrady protilátek či jiných chybějících látek – a kauzálních – transplantace kmenových buněk hematopoézy (kostní dřeň, pupečnicková krev), v omezené, ale vzrůstající míře též genové terapie.

Chemoprophylaxe, antimikrobiální terapie

Chemoprophylaxe je indikována buď primárně u poruch s vysokým rizikem oportunních (zejména pneumocystových) infekcí, např. u chronické granulomatózní nemoci, poruch T-lymfocytů (těžký kombinovaný imunodeficit, hyper-IgM syndrom), nebo sekundárně u pacientů, u kterých ostatní léčebná opatření nevedou k omezení vysoké frekvence infekcí. Nejčastěji se používá trimetoprim/sulfametoxazol v cca v polovičním dávkování. U onemocnění s vysokým rizikem fungálních infekcí (např. chronická granulomatózní nemoc) je nutná též kombinace s antimykotikem. Nejčastěji je používán itrakonazol. Antimikrobiální profylaxe se upravuje podle nálezů, někdy se do kombinace přidává i antivirotikum. V případě akutního onemocnění je třeba mít na paměti rizikovost pacientů s imunodeficitem, který často modifikuje i klinické příznaky oproti běžným pacientům (typická je

například nízká sedimentace i u těžkých bakteriálních infekcí u agamaglobulinemických pacientů, nebo pomalá dynamika hladiny CRP). Je nutné přistupovat k diagnostice i léčbě agresivněji než u imunokompetentního pacienta. Je vhodné zahajovat léčbu empiricky širokospektrými antibiotiky, cíleně a důsledně pátrat po původci, využívat hlavně cidních antibiotik, výšku dávky volit spíše v horní části doporučených rozmezí, často je vhodná preference nitrožilního podání a delší doba podávání, tak, aby bylo dosaženo co nejlepší eliminace původce (7).

Očkování

Očkování je další součástí péče o pacienty s imunodeficity. Byť se na první pohled může zdát např. při zajištění imunoglobuliny a chemoprophylaxi, že jde o opatření redundantní, bylo prokázáno, že dochází k tvorbě paměťových buněk a podání neživých vakcín je obecně bezpečné, v případě lehčích protilátkových poruch jsou bezpečné i některé živé oslabené vakcíny, které jsou jinak naopak u pacientů s PID obecně kontraindikovány. Jejich efektivita samozřejmě není plná, zejména pokud jejich efekt závisí nejvíce na tvorbě specifických protilátek (jako např. u pneumokokové polysacharidové vakcíny), navíc podávání imunoglobulinů může s odpovědí na vakcínu interferovat. Neexistuje větší soubor dat, většina dat pochází od dětí a většina doporučení je na úrovni C nebo doporučení expertů. Přesto je podání neživých vakcín, vzhledem k jejich bezpečnosti, doporučováno. Důležitým bodem je též očkování rodinných příslušníků pacientů s PID. Hodně pozornosti je věnováno očkování proti zarděnkám, spalničkám a planým neštovicím u rodinných příslušníků. U nás naštěstí zůstává proočkovanost vysoká. Je též doporučováno zvážit očkování proti samotným planým neštovicím u séronegativních rodinných příslušníků. Očkování proti chřipce neživou vakcínou je doporučováno u samotných

pacientů a je též vhodné u rodinných příslušníků. U rizikové populace je u nás doporučováno očkování proti TBC. U pacientů s PID je toto očkování kontraindikováno, nicméně podání rodinným příslušníkům se považuje za bezpečné. Očkování proti poliomyelitidě je v ČR prováděno neživou vakcínou, proto nepředstavuje problém ani u pacientů ani u jejich rodinných příslušníků. V řadě zemí se však stále používá orální vakcína obsahující živý oslabený kmen, eventuálně kombinace orální (živé) a injekční (neživé) vakcíny. Je důležité zdůraznit, že osoba očkována živou vakcínou se stává vylučovatelem živého oslabeného polioviru a může být nebezpečná pro imunokompromitované kontakty. Proto se u pacientů s PID doporučuje izolace od takto očkové osoby po dobu šesti týdnů. Proti několika patogenům jsou též k dispozici komerčně vyráběná hyperimunní séra pro postexpozici profylaxi nebo vysoce rizikové situace (např. některé situace po transplantaci kmenových buněk hematopoézy). Jedná se zejména o varicella-zoster virus, cytomegalovirus a hepatitidu B (8).

Substituční léčba

Většinu primárních poruch obranyschopnosti představují protilátkové poruchy. Náhrada protilátek je tedy nejčastějším terapeutickým postupem. Protilátky lze nahrazovat několika cestami: intramuskulárně (IMIG), intravenózně (IVIG) a subkutánně (SCIG). Intramuskulární podání protilátek se nepovažuje za dostatečnou léčbu a navíc je podání značně nekomfortní. Užívá se jen málo, pro přechodné podávání nízkých dávek imunoglobulinů u tranzitní hypogamaglobulinémie v dětství, provázené velkou nemocností, nebo u selektivních deficitů. Nejrozšířenější metodou substituce protilátek je u nás nitrožilní podávání. Je dostupná řada kvalitních preparátů, které obsahují vysoce čištěné IgG protilátky (podíl IgA je minimalizován pro riziko nežádoucích reakcí). Ve výrobním procesu je několik důležitých kroků k minimalizaci rizika přenosu infekcí, zejména virových. Protilátky jsou směsné od minimálně stovek dárců, aby se zajistila dostatečná hladina protilátek proti řadě patogenů, neboť existují značné interindividuální rozdíly v hladinách specifických protilátek. Hladiny klíčových specifických protilátek jsou navíc kontrolovány, aby byla zajištěna dostatečná protektivita preparátů. Obecně je doporučováno, aby hladina IgG neklesala pod 5 g/l, čehož se obvykle dosáhne podáváním 400–600 mg IVIG/kg v intervalu cca 4 týdnů. Je však nutná individualizace dávky, jednak pro

různou rychlost metabolismu a jednak proto, že stejná hladina protilátek nemusí znamenat stejnou frekvenci infekcí. Je tedy vhodné udržovat takovou hladinu IgG, na které je pacientova nemocnost minimální. Navíc některé studie prokazují souvislost mezi vyšší hladinou IgG a nižším plicním postižením při dlouhodobém sledování. Podání protilátek může způsobit nežádoucí účinky, od mírných, jako je bolest hlavy, nauzea, zimnice, až po nejtěžší ve formě anafylaktického šoku. Je nutné disponovat léky a vybavením ke zvládnutí takových reakcí. Klíčovými opatřeními jsou pomalá úvodní rychlost podávání protilátek, která se postupně zvyšuje na cílovou rychlost ve 20–30minutových intervalech, a okamžité přerušení infuze a případné podání antihistaminik a kortikoidů (event. až adrenalinu, kyslíku a kardiopulmonální resuscitace) v případě výskytu nežádoucích reakce.

Subkutánní podávání imunoglobulinů (obvykle do podkoží podbřišku) je u nás na vzestupu díky zlepšené dostupnosti preparátů (dříve se používaly intramuskulární přípravky) a infuzní techniky. Výhodou podkožního podání je nízký výskyt nežádoucích reakcí při správné technice podání (proto je vhodnou alternativou i u pacientů s častými nebo závažnými reakcemi na nitrožilní podání) a možnost domácí léčby. Zejména ve Skandinávii a Británii jsou s tímto způsobem podání dlouholeté zkušenosti a vzhledem k absenci anafylaktických reakcí není nutné pacienty vybavovat adrenalinovým perem. Jako nevýhoda tohoto způsobu může být některými pacienty vnímána nutnost častějšího podávání (pro dospělého je adekvátní substituce obvykle 20 ml 2× týdně). Ze zkušenosti naší i našich pacientů se jedná o nevýhodu relativní, neboť podávání menších dávek častěji vede k minimálnímu kolísání hladiny IgG, a tedy ke stabilnějšímu zdravotnímu stavu – většina našich pacientů potvrzovala, že zatímco při nitrožilním podávání se před infuzí cítili „slabší“, např. s mírnými „chřipkovými“ příznaky, na SCIG tyto situace nenastávaly. Dalšími výhodami jsou značné možnosti přizpůsobení této domácí léčby rozvrhu pacienta, nechybí v práci nebo ve škole, ušetří za dojíždění na infuze (obvyklý interval kontrol je 1× za 3 měsíce). Nejmenší z našich pacientů na SCIG byl pětiletý, jsou ale zkušenosti i s podáním kojencům (využívá se podkoží stehna).

Za substituční léčbu je též možné považovat nahrazování složek komplementu v případě závažných deficitů, např. koncentrát C1-inhibitoru u hereditárního angioedému, vzácně u jedné z forem těžkého kombinovaného imunodeficitu

(ADA deficiencie) podávání právě chybějícího enzymu adenosin deaminázy, navázané na polyetylen glykol.

Za substituční léčbu se též považuje podávání růstových faktorů pro granulocyty u některých forem neutropenie a též podávání interferonu gamma u pacientů s chronickou granulomatózní chorobou (9, 10, 11).

Transplantace kmenových buněk hematopoézy

K transplantaci kmenových buněk hematopoézy jsou indikováni zejména pacienti s těžkými kombinovanými imunodeficity, které jsou bez transplantace infaustní i přes maximální podpůrnou léčbu, dále pacienti s chronickou granulomatózní nemocí a hyper-IgM syndromem, pokud je vhodný dárce. Vzácněji jsou indikováni pacienti s dalšími poruchami (např. ataxia teleangiectasia, nejtěžší formy DiGeorgeova syndromu, Kostmannův syndrom, Wiskott-Aldrichův syndrom a další). Transplantovat lze kmenové buňky získané z kostní dřeně, z periferní krve nebo pupečnickové krve. Celkový počet pacientů transplantovaných z indikace primárního imunodeficitu dosahuje mnoha tisíc a výsledky transplantací se neustále zlepšují, zejména díky vylepšování preconditioningu (non-myeloablativní režimy s co nejmenší toxicitou), zlepšování metod imunosuprese i vylepšování podpůrné terapie v peritransplantačním období. V některých indikacích přesahuje pětileté přežití 90%. Pacienti s PID z ČR jsou transplantováni ve FN Motol, kde byla první transplantace pro PID provedena v roce 1994 u pacienta s deficitem adhezivity leukocytů. Od té doby získal motolský tým mnoho zkušeností na vlastních pacientech i spoluprací se zahraničními odborníky a centry (12, 13).

Genová terapie

Dohromady již několik desítek pacientů bylo léčeno genovou terapií pro několik závažných poruch obranyschopnosti. První pacienti trpěli těžkým kombinovaným imunodeficitem (SCID) na podkladě ADA deficiencie. Následovali pacienti s X-vázaným SCID (deficitem společného gamma řetězce interleukinových receptorů) a pacienti s chronickou granulomatózní nemocí. Přes pokroky a nesporné úspěchy zůstává tato metoda léčby experimentální, pokusy byly prováděny několika epizodami závažných nežádoucích událostí (vznik leukémie, klonální expanze). Data ze základního výzkumu a ze zvířecích modelů však dokládají významné pokroky v technice vektorů i neustálé zlepšování bezpečnostního

profilu genové terapie. V následujících letech se genová terapie velmi pravděpodobně dočká širšího uplatnění (14).

Závěr

Jednotlivé primární imunodeficity jsou vzácné jednotky, společně však tvoří významnou skupinu onemocnění, pro kterou disponujeme nejen přesnou a rychlou diagnostikou, ale též možnostmi komplexní terapie, která v nedávné době vedla k výraznému zlepšení kvality i délky života pacientů s PID. Multidisciplinární léčba je v ČR dostupná a přes svou zejména finanční náročnost je úspěšná. Zlepšování povědomí o skupině primárních imunodeficitů mezi lékaři prvního kontaktu přímo souvisí s úspěšností léčby.

Poděkování

Autoři by rádi poděkovali zejména sestřičkám z imunologické poradny a stacionáře Dětské kliniky FN HK za dlouholetou skvělou péči o pacienty. Dále kolegyním a kolegům z ostatních pediatrických a imunologických pracovišť, neboť setkávání v rámci dětské imunologie jsou vždy přátelská a obohacující. Zvláštní poděkování patří prof. MUDr. Anně Šedivé, CSc., a jejím spolupracovníkům za neúnavnou práci v organizaci jarních

setkání ESID v Praze, díky nimž jsme měli za deset ročníků možnost slyšet vynikající přednášky špiček evropské i světové imunologie a navázat cenné osobní kontakty.

Literatura

1. Lozovaya N, Miller AD. Chemical neuroimmunology: health in a nutshell bidirectional communication between immune and stress (limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal) systems. *Chembiochem*, 2003; 4(6): 466–484.
2. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update: The International Union of Immunological Societies (IUIS) Primary Immunodeficiencies (PID) Expert Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6): 1161–1178.
3. ESID: Diagnostic criteria for PID <http://www.esid.org/clinical-diagnostic-criteria-for-pid-73-0> a Jeffrey Modell Foundation: Specific defects <http://www.info4pi.org/aboutPI/index.cfm?section=aboutPI&content=defects&CFID=624251&CF-TOKEN=19570899>.
4. de Vries E, Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (2006). Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol* 145: 204–214.
5. 10 Warning Signs of PID – General: <http://www.esid.org/clinical-10-warning-signs-of-pid-general-339-0>.
6. PID Awareness in East-Central Europe – J Project: <http://www.esid.org/pid-care-pid-awareness-in-east-central-europe-j-project-36-0>.
7. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Immunologic disorders in infants and children. 5. vyd. Philadelphia: Elsevier, 2004: 331.

8. Cant AJ. Vaccination in Primary Immunodeficiency. http://www.ipopi.org/uploads/media/PastEvents/presentations/PID_and_Vaccines_Oct_2010.pdf.

9. Lucas M, Lee M, Lortan J, et al. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: Relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1354–1360.

10. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. Immunologic disorders in infants and children. 5. vyd. Philadelphia: Elsevier, 2004: 332–342.

11. Wimperis J, Lunn M, Jones A, et al. (Second Edition Update Working Group). Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use. Second Edition Update. 2011. http://www.ivig.nhs.uk/documents/dh_129666.pdf.

12. Porta F, Forino C, De Martis D, et al. Stem cell transplantation for primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 41: S83–S86.

13. Bartůňková J. Imunodeficiency. Praha: Grada Publishing, 2002: 82.

14. Aiuti A, Roncarolo MG. Ten years of gene therapy for primary immune deficiencies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 682–689.

Článek doručen redakci: 2. 4. 2012

Článek přijat k publikaci: 25. 4. 2012

MUDr. Pavel Rozsival

Dětská klinika, FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
pavel.rozsival2@fnhk.cz