

Vybrané aktuality v indikacích imunosupresiv

MUDr. Jan Strojil¹, MUDr. Hana Ciferská, Ph.D.²

¹Ústav farmakologie FN Olomouc a LF UP v Olomouci

²III. interní klinika FN Olomouc a LF UP v Olomouci

Práce uvádí vybrané novinky ve využití imunosupresivních léků v tzv. „off-label“ indikacích. Uvádí některé nedávné studie a blíže se věnuje využití adalimumabu v léčbě Crohnovy choroby, rituximabu a mykofenolát-mofetilu v léčbě systémového lupus erytematodes (SLE), natalizumabu v léčbě Crohnovy choroby a zmiňuje užití infliximabu a etanerceptu u bronchiálního astmatu či v léčbě alkoholické hepatitidy.

Klíčová slova: imunosuprese, infliximab, adalimumab, rituximab, mykofenolát-mofetil, natalizumab.

Selected updates on immunosuppressant indications

The article presents selected updates on the use of immunosuppressants in “off-label” indications. It presents several recent studies and updates, with focus on adalimumab in Crohn’s disease, rituximab and mycophenolate-mofetil in SLE, natalizumab in Crohn’s disease, and also mentions the possible use of infliximab or etanercept in bronchial asthma or alcoholic hepatitis.

Key words: immunosuppression, infliximab, adalimumab, rituximab, mycophenolate-mofetil, natalizumab.

Interní Med. 2009; 11(9): 402–404

Skupina imunosupresiv je jednou z nejvýrazněji se rozvíjejících skupin léků v současnosti, především díky zavedení nových monoklonálních protilátek proti cytokinům, signalizačním a aktivním molekulám. Aktuální ATC klasifikace nyní ve skupině imunosupresiv obsahuje 35 látek (1), další jsou v různých stadiích klinického zkoušení. Řada látek původně schválených pro léčbu jedné choroby postupně rozšiřuje své indikace i na další stavy. Někdy se jedná o rozšíření indikací v rámci autoimunitních chorob (např. inhibitory TNF-alfa či natalizumab), jindy se léky používané primárně v transplantační medicíně rozšiřují i do dalších indikací (např. mykofenolát-mofetil) či se jedná o léky původně určené k léčbě nádorových onemocnění (rituximab, alemtuzumab).

Antagonisté TNF-alfa

Do této skupiny, která antagonizuje biologický účinek TNF-alfa, patří především chimérická protilátka infliximab, humánní protilátka adalimumab a solubilní receptor etanercept.

Adalimumab (Humira[®]), plně humanizovaná protilátka proti TNF-alfa, je u nás v ČR v současné době registrovaná k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů a k léčbě dospělých pacientů s těžkou aktivní ankylozující spondylitidou; ve všech případech vymezeno na případy, kdy standardní léčba nebyla účinná či tolerovaná.

Adalimumab je plně humanizovaná protilátka IgG proti TNF-alfa, která neutralizuje jeho biologický účinek.

Mimo indikace již schválené vykazuje adalimumab účinnost v léčbě Crohnovy cho-

roby. V randomizované dvojité slepé studii CLASSIC-I, zahrnující pacienty se středně až závažnou Crohnovou chorobou, vedla léčba adalimumabem po jednom měsíci k 24–36% míře remise (v závislosti na dávce) ve srovnání s 12 % remise ve skupině léčené placebem (2). Pacienti, kteří v CLASSIC-I dosáhli remise, byli dále randomizováni ve studii CLASSIC-II (3) do skupin léčených adalimumabem jednou za dva týdny, jednou za týden a placebem. Po 56 týdnech udrželo remisi 79% pacientů léčených adalimumabem jednou za dva týdny, 83% pacientů léčených adalimumabem jednou týdně a 44% pacientů léčených placebem. Ve srovnání s placebem mohlo též více pacientů na adalimumabu vysadit kortikoidní terapii.

Podobný design měla studie CHARM (4), která tyto výsledky potvrdila. Pacienti v ní byli léčeni indukční dávkou adalimumabu a poté stejně jako v CLASSIC II randomizováni do skupin s léčbou adalimumabem 40 mg jednou za dva týdny či týden a placebem po 56 týdnů. Na úvodní dávku adalimumabu reagovalo 499 z 854 (54%) pacientů, z nichž remisi po 56 týdnech udrželo 36% (adalimumab 1x za 2 týdny), 41% (adalimumab 1x týdně) a 12% (placebo). V obou skupinách léčených adalimumabem bylo možno vysadit kortikoidy u více než čtvrtiny pacientů (23% a 29%), zatímco ve skupině placeba jen u 6%. V samostatné studii byla publikována data týkající se kvality života (5), která byla ve skupině léčené adalimumabem po 56 týdnech významně vyšší. Roční riziko hospitalizace kleslo o 52% a 60% oproti placebu (6). Účinek adalimumabu byl demonstrován i u pacientů, kteří netolerují infliximab či u nich došlo ke ztrátě účinku (7),

kde po měsíci dosáhlo remisi 21% pacientů vs. 7% na placebo. V USA již FDA schválila adalimumab pro použití v indukci a udržení remise u dospělých se středně závažnou až závažnou Crohnovou chorobou, včetně těch, kteří netolerují infliximab či u nich došlo ke ztrátě účinku. V Evropě v roce 2007 vědecká komise lékové agentury (EMA) doporučila adalimumab pro schválení v této indikaci, to však ještě není reflektováno v aktuální registraci.

Data z menších studií ukazují na účinnost adalimumabu i u pediatrických pacientů a u ulcerózní kolitidy (8). Prospektivní randomizované studie v současnosti probíhají.

Inhibitory TNF-alfa (adalimumab, infliximab, etanercept) se v posledních letech zmiňují též v souvislosti s léčbou astma a CHOPN. Zatímco v malé studii zahrnující 16 kachetických pacientů s CHOPN (9) nevedla léčba **infliximabem** ke zlepšení zánětlivých parametrů, studie na pacientech s astma bronchiale přináší výsledky slibnější, i když zatím bez jasného poměru přínosu a rizik. Možnost, že se TNF-alfa účastní zánětlivého procesu u astma bronchiale, je podporována studiemi popisujícími zvýšené hladiny proteinu TNF-alfa a jeho mRNA v dechových cestách astmatických pacientů (10) a zároveň skutečnost, že inhalace TNF-alfa vede k bronchiální hyperreaktivitě (11). Několik malých studií zahrnujících do 40 pacientů sledovalo efekt **etanerceptu** a infliximabu (12) se smíšenými výsledky. Zdá se, že pokud budou anti-TNF protilátky přínosné v léčbě astmatu, bude to jen u definované subpopulace s refrakterním astma. Ve studii Barryho et al. (13) efekt etanerceptu těsně koreloval s expresí receptorů pro TNF na monocitech.

Infliximab je též studován v souvislosti s léčbou akutní alkoholické hepatitidy, kde se zdá snižovat závažnost (14, 15). Naopak u primární sklerotizující cholangitis jsou výsledky negativní (16). V souvislosti s léčbou herniace meziobratlových disků bylo spekulováno o roli TNF-alfa v resorpci disku, nicméně výsledky studií zatím použití inhibitorů nepodporují (17, 18). V léčbě refrakterní Kawasakiho choroby se infliximab v malé studii jevil ekvivalentní IVIG (19).

Mykofenolát-mofetil

Mykofenolát-mofetil (MMF) je pro-drug mykofenolové kyseliny (MPA). MPA selektivní inhibitor inosinmonofosfátdehydrogenázy, čímž inhibuje *de novo* syntézu guanosinových nukleotidů. Zatímco jiné buňky mohou využít jinou cestu syntézy purinových nukleosidů, proliferace T a B lymfocytů je na *de novo* syntéze purinů závislá. Proto působí MPA na lymfocyty výrazně více cytostaticky než na jiné buňky. MPA je též dostupná jako samostatný léčivý přípravek (Myfortic®).

Mykofenolát-mofetil je v ČR v současné době registrován k profylaxi akutní rejekce transplantátu u pacientů, kteří dostali allogení ledvinný, srdeční nebo jaterní transplantát, registrace v současné době uvádí pouze použití v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy. Mykofenolát-mofetil se v transplantační medicíně používá již přes jedno desetiletí a díky své účinnosti a příznivému profilu nežádoucích účinků je zkoumán i v léčbě dalších chorob – především nephritis u SLE (systémový lupus erytematodes), pemfigus vulgaris a Wegenerovy granulomatózy.

V metaanalýze 5 randomizovaných studií pacientů s lupus nephritis srovnávajících MMF (1 až 3 g denně) vs. cyklofosfamid (CF) a kortikosteroidy (20) byly úplná odpověď a úplná či částečná odpověď významně častější při terapii MMF, na každých 8 pacientů léčených MMF bylo dosaženo jedné úplné či částečné odpovědi navíc ve srovnání s cyklofosfamidem (95% interval spolehlivosti 4,3–60), na každých 14 pacientů (8–48) bylo zabráněno jednomu úmrtí (1/152 u MMF, 12/154 u CF). Počet hospitalizací byl významně nižší při léčbě MMF (2/115 vs. 16/105), NNT [počet potřebný léčit] (9). Stejně závažné nežádoucí účinky (infekce, leukopenie, amenorhea a alopecie) byly méně časté u MMF ve srovnání s CF, u MMF byl naopak častější průjem (16% vs 4%).

V dubnu roku 2009 byla publikována prospektivní randomizovaná otevřená multicentrická studie s paralelními skupinami srovnávající MMF a intravenózní cyklofosfamid (ICF) (21). V této studii zahrnující 370 pacientů v 88 centrech byl MMF (medián dávky 2,6 g/den) srovnáván s ICF (me-

dián dávky 0,75 g/m²) po dobu 24 týdnů. MMF neprokázal nadřazenost intravenóznímu cyklofosfamidu. Primární parametr účinnosti (předem definovaný pokles poměru močového proteinu/kreatininu) byl dosažen u 104 (56,2%) pacientů léčených MMF ve srovnání s 98 (53,0%) pacienty léčenými ICF (poměr šancí [OR] 1,2; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,8 až 1,8; P = 0,58), účinek MMF nebyl odlišný v závislosti na výchozích parametrech, ale byla přítomna statisticky významná variabilita dle rasy (vyšší odpověď u černochů a hispánců s vyšším rizikem). Procento pacientů udávajících nežádoucí účinky nebylo v obou skupinách statisticky odlišné (96,2% u MMF vs. 95,0% u IVC; 95 % CI = 3,02 až 5,42%; P=0,58), i když ve skupině ICF bylo o 40,6% více NÚ (2 088 vs. 1 485). V obou skupinách byly nejčastějším NÚ infekce (68,5 % u MMF a 61,7 % u ICF; P = 0,17) a gastrointestinální potíže (61,4 % vs. 66,7 %). MMF vysadilo pro NÚ 24 pacientů (13,0 %) ve srovnání s 13 (7,2%) ve skupině ICF (P = 0,07). Ve skupině MMF zemřelo 9 pacientů (7 na infekce, žádný na SLE), ve skupině ICF 5 pacientů (2 infekce, 2 na SLE) (P = 0,29). V roce 2009 by mělo být ukončeno několik dalších studií III. fáze hodnotících MMF v léčbě nefritu u SLE (22).

Rituximab

Rituximab (RTX, přípravek MabThera®) je chimérická humánní/murinní monoklonální protilátka (mAb), která specificky cílí transmembránový protein CD20 na povrchu B lymfocytů. Vazba RTX na CD20 vede k významné depleci periferních B buněk. RTX je u nás v současné době registrován k léčbě lymfomů a nověji těžké aktivní revmatoidní artritidy u pacientů, kteří vykazovali nepřiměřenou reakci nebo nesná-

šenlivost na terapii DMARD včetně jedné nebo více terapií inhibitory TNF-alfa.

Mimo tyto již schválené indikace se rituximab jeví být účinný i u řady dalších autoimunitních chorob. Nedávná analýza (23) identifikuje až 30 autoimunitních chorob, u kterých je popisován terapeutický efekt rituximabu (tabulka 1). Jednou z těchto chorob je SLE, kde v 17 analyzovaných studiích dosáhlo 159 z 208 (79 %) pacientů se SLE zlepšení ve skórovacích škálách (BILAG, SLEDAI, SLAM) a ledvinných funkcí a snížení nutné dávky kortikoidů. Pokles hodnot dsDNA a C3 nesledoval vždy klinické zlepšení (24). Jeden z pacientů zemřel na infekci histoplasmózou. Navrhované mechanismy účinku rituximabu u SLE jsou následující: deplece B buněk normalizuje abnormality homeostázy periferních B buněk charakteristické pro aktivní chorobu. Snižuje se aktivace T buněk a zvyšuje se počet a funkce regulačních T buněk. I při vzestupu hodnot B buněk zpět na výchozí hodnoty často zůstává autoimunitní choroba potlačena, což by ukazovalo na komplexnější vliv na imunitní toleranci a homeostázy.

Léčba refrakterního SLE rituximabem se zdá být slibnou cestou dobře tolerovanou u většiny pacientů, přestože se jedná o chimérickou protilátku, tvorba humánních antichimérických protilátek (HACA) se zdá být relativně málo častá, i když zde se údaje rozcházejí (25). Otázkou zůstává riziko progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), což je velmi vzácná, nicméně velice závažná komplikace léčby (podobně jako u natalizumabu). V roce 2010 by měla být ukončena studie III. fáze s 250 pacienty.

Další choroby, u kterých se rituximab jeví účinný, jsou například idiopatická trombocy-

Tabulka 1. Přehled autoimunitních chorob, u kterých se popisuje účinek rituximabu (23)

Systémový lupus erytematodes	Idiopatická trombocytopenická purpura
Vasculitis s přítomností ANCA	Autoimunitní hemolytická anemie
Nemoc z chladových aglutininů	Reakce štetpu proti hostiteli
Pemphigus vulgaris	Hemofilie A
Gravesova choroba	Primární Sjögrenův syndrom
IgM neuropatie	Trombotická trombocytopenická purpura
Kryoglobulinemie	Neuromyelitis optica
Dermatomyositis	Idiopatická membránózní nefritu
Roztroušená skleróza	Opsoclonus myoclonus
Autoimunitní neutropenie	Antifosfolipidový syndrom
Multifokální motorická neuropatie	Chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie
Myasthenia gravis	Evanův syndrom
Chronická fokální encefalitis	Aplázie červené krevní řady
Získaný angioedém	Bechtěrevova choroba
Chronická urtika	Bulózní pemfigoid

topenní purpura, roztroušená skleróza, autoimunitní hemolytická anémie, dermatomyositis a další. Zde však data pocházejí převážně ze studií zahrnujících několik málo desítek pacientů, takže bude potřeba ještě vyčkat dalších studií předtím, než bude možno účinek rituximabu definitivně potvrdit. Řada studií v současné době nabírá pacienty (22).

Natalizumab

Další protilátkou, která si postupně, i když obtížně hledá cesty do léčby dalších diagnóz, je natalizumab. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku proti alfa-4 integrinu. Studie (např. 26) naznačují, že může být účinná v indukční léčbě u Crohnovy choroby. Natalizumab (přípravek Tysabri®) je v současné době na našem trhu registrován k léčbě roztroušené sklerózy. V roce 2007 byla publikována studie ENCORE (27) probíhající mimo jiné i v ČR, která hodnotila efekt natalizumabu oproti placebu u 509 pacientů se středně závažnou až závažnou Crohnovou chorobou a elevací CRP léčených infuzí v 0., 4. a 8. týdnu s následnou 8týdenní fází sledování. Primárními parametry účinnosti byly pokles indexu CDAI alespoň o sedmdesát bodů, udržení remise (CDAI < 150). Odpovědi na léčbu v 8. týdnu udržené do 12. týdnu bylo dosaženo u 48 % pacientů léčených natalizumabem ve srovnání s 32 % pacientů léčených placebem ($P < 0,001$) (ve studii byla povolena současná léčba včetně 5-ASA [cca 50 %], kortikosteroidů [cca 40 %], azatioprinu či 6-merkaptopurinu a metotrexátu). Mezi nejčastější nežádoucí účinky natalizumabu patřily bolesti hlavy (29 %), nevolnost (15 %), bolesti břicha (12 %) a nasopharyngitis (11 %, významně více než u placeba). Studii nedokončilo 39 pacientů léčených natalizumabem (15 %) a 42 léčených placebem (17 %). Většina z těchto pacientů (23 ve skupině léčené natalizumabem a 32 ve skupině léčené placebem) ukončila účast ve studii pro nežádoucí účinky. Natalizumab byl též významně účinnější než placebo ve zlepšení kvality života, IBDQ skóre pokleslo o 26,7 ($\pm 32,34$) bodů oproti 15,2 ($\pm 28,92$) u placeba. V této studii nebyl pozorován ani jeden případ progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), což je vzácný devastující nežádoucí účinek vznikající reaktivací JC viru spojené s destrukcí oligodendrocytů v CNS, kvůli kterému byl natalizumab přes rok dočasně stažen z trhu (2005–2006). Výskyt této komplikace se odhaduje na cca 0,1 % (1 z 1 000) (28), avšak koncem dubna 2009 byla na 61st Annual Meeting of the American Academy of Neurology prezentována nová postmarketingová data týkající se více než

35 tisíc pacientů léčených natalizumabem, kde se incidence odhaduje na 1,2 na 10 000 léčených (13), tedy takřka desetkrát méně.

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) nicméně žádost o rozšíření registrovaných indikací natalizumabu opakovaně zamítla s poukazem na omezenou účinnost (efekt především v subpopulaci s elevovaným CRP) a znova potom s ohledem na riziko vzniku PML a nejasný poměr rizika a přínosu (29). Plánovaná studie IV. fáze byla v lednu 2009 zrušena (22).

Závěr

Je zřejmé, že i přes potenciální rizika, jako jsou častější infekce (v nejhorším případě až život ohrožující), rozvoj autoimunitních komplikací (léky indukovaný lupus) a možnost vzniku přecitlivělosti případně neutralizujících protilátek, představují moderní imunosupresiva pokrok v léčbě celé řady autoimunitních chorob. S postupem dalšího poznání patofyziologie chorob, jako je lupus, astma či Crohnova choroba, bude možné stále cíleněji zasahovat do patofyziologických procesů a vybrat pacienty s největší pravděpodobností reakce na tu kterou léčbu při současné minimalizaci rizik nežádoucích účinků. Využití adalimumabu u Crohnovy choroby či mykofenolátu-mofetilu u SLE se stává běžnou součástí terapeutických postupů. Bude zajímavé sledovat, jak se tyto léky prosadí v dalších, méně častých či zatím méně prostudovaných indikacích.

Literatura

1. <http://www.vzp.cz/cms/internet/cz/Lekari/Ciselniky/690/Hromadne-vyrabene-licive-pripravky/Atc.xls> – přistoupeno 30. 4. 2009
2. Hanauer SB, Sandborn WJ, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antipody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323–333.
3. Sandborn WJ, Hanauer SB, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56: 1232–1239.
4. Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52–65.
5. Loftus EV, Feagan BG, et al. Effects of adalimumab maintenance therapy on health-related quality of life of patients with Crohn's disease: patient-reported outcomes of the CHARM trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(12): 3132–3141.
6. Feagan BG, Panaccione R, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008; 135(5): 1493–1499.
7. Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829–838.
8. Oussalah A, Laclotte C, et al. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 15, 28(8): 966–972.
9. Dentener MA, Creutzberg EC, et al. Effect of infliximab on local and systemic inflammation in chronic obstructive

pulmonary disease: a pilot study. *Respiration* 2008; 76(3): 275–282.

10. Ying S, Robinson DS, et al. TNF alpha mRNA expression in allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 745–750.
11. Thomas PS, Yates DH, Barnes PJ. Tumor necrosis factor-alpha increases airway responsiveness and sputum neutrophilia in normal human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 76–80.
12. Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(1): 5–10.
13. Bozic C, Belcher G. Natalizumab in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: Updated Utilization and Safety Results Including TOUCH and TYGRIS. Poster, 61st Annual Meeting of the American Academy of Neurology, IV/2009.
14. Spahr L, Giostra E, et al. Soluble TNF-R1, but not tumor necrosis factor alpha, predicts the 3-month mortality in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2004; 41(2): 229–234.
15. Spahr L, Rubbia-Brandt L, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *E J Hepatol* 2002; 37(4): 448–455.
16. Hommes DW, Erkelens W, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(5): 522–526.
17. Autio RA, Karppinen J, et al. The effect of infliximab, a monoclonal antibody against TNF-alpha, on disc herniation resorption: a randomized controlled study. *Spine* 2006; 31(23): 2641–2645.
18. Korhonen T, Karppinen J, et al. The treatment of disc herniation-induced sciatica with infliximab: results of a randomized, controlled, 3-month follow-up study. *Spine* 2005; 30(24): 2724–2728.
19. Burns JC, Best BM, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008; 153(6): 833–838.
20. Moore AR, Derry S. Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Research & Therapy* 2006; 8: R182.
21. Appel GB, Contreras G, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(5): 1103–1112.
22. US National Institutes of Health, Clinical Trials. gov, přistoupeno 1. 5. 2009.
23. Gürcan HM, Keskin DB, et al. A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *International Immunopharmacology* 9, 2009: 10–25.
24. Tokunaga M, Saito K, et al. Efficacy of Rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(4): 470–475.
25. Kimby E. Tolerability and safety of Rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005; 31 (6): 456–473.
26. Sandborn WJ, Colombel JF, et al. Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912–1925.
27. Targan S, Feagan B. Natalizumab for the Treatment of Active Crohn's Disease: Results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672–1683.
28. US Food and Drug Administration. FDA alert: natalizumab (Tysabri), <http://www.fda.gov/cder/drug/Infopage/natalizumab/default.htm>; May 22, 2006.
29. EMA, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/natalizumab/H-624-RAR-en.pdf>, přistoupeno 30. 4. 2009.

MUDr. Jan Strojil

Ústav farmakologie LF UP
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
jan.strojil@upol.cz