

Důležitým milníkem v terapeutických strategiích byl rok 2003, kdy bylo americkým úřadem FDA k léčbě astmatu registrováno vůbec první biologikum (molekula omalizumab – anti-IgE). V roce 2015 pak byla tato léčba upřednostněna před dlouhodobou systémovou kortikoterapií (17). Shrňme v úvodu, že hlavní přínos biologické léčby těžkého astmatu, které je refrakterní ke konvenční léčbě, je snížení rizika těžkých exacerbací, snížení spotřeby či dokonce úplné vysazení systémové kortikoterapie a zvýšení kvality života nemocných.

Principy biologické léčby astmatu obecně

Biologická léčba astmatu využívající monoklonální protilátky namířené proti klíčovým signálním či efektorovým molekulám (konkrétně IgE – omalizumab, IL-5 – mepolizumab, benralizumab, depemokimab, IL-4 a IL-13 – dupilumab či TSLP – tezepelumab) ať už cestou přímé inaktivace cytokinu či cestou blokády jeho receptoru s následnou indukci apoptózy terčových buněk) vstoupila do astmatologie na počátku 21. století.

Tradičně byla biologická léčiva definičně dělena na 3 skupiny preparátů: 1) cytokiny, 2) monoklonální protilátky a 3) fúzní proteiny (solubilní receptory pro cytokiny a solubilní buněčné ligandy) (18). Novější a poněkud širší definice řadí do této skupiny jakékoli léčivo, které je přímo produkováno či extrahováno z živých biologických systémů. Mohou to tedy být: 1) deriváty krve a krevní plazmy, 2) vakcíny, 3) toxiny a antitoxiny, 4) terapeutické alergeny, 5) rekombinantní a fúzní proteiny, 6) monoklonální protilátky, 7) geny a genová terapie, 8) buňky a živé tkáně.

Monoklonální protilátky (o kterých bude dále pojednáno) jsou jedním z jejich nejdůležitějších a nejintenzivněji se vyvíjejících reprezentantů, nicméně zejména v terénu atopické reaktivity a alergického astmatu bychom neměli zapomínat ani na klíčovou roli specifické alergenové imunoterapie, která splňuje definici biologické léčby a je jejím autentickým zástupcem. Její využití je navíc typickým příkladem precizované medicíny.

Mezi základní charakteristiky biologických preparátů obecně (na rozdíl od nízkomolekulárních syntetických léčiv) patří jejich

proteinová či glykoproteinová struktura, která je mnohdy jen obtížně definovatelná a je potenciálně imunogenní a alergenní, což je spojeno se specifickým spektrem možných nežádoucích účinků. U biologik je dále významně odlišná farmakokinetika – není možné vstřebávání ze zažívacího traktu, důležitou roli v jejich distribuci sehrává kompartmentalizace lipidovými membránami, a proto musejí být podávány parenterálně (subkutánně či intravenózně). Mají zpravidla i menší distribuční objem s pomalým přestupem do periferních tkání v průběhu cca dvou dnů po podání. Liší se rovněž mechanismy své degradace, která může být ovlivněna glykací proteinů či jejich vazbou na receptory, což prodlužuje jejich biologický poločas (na cca 20 až 60 dnů) (19). U těchto preparátů dále nelze snadno definovat generika, preparáty s identickou specificitou jsou proto označovány jako „biosimilární léčiva“ (20). První biosimilární léčivo již vstoupilo i do léčby astmatu (generická forma omalizumabu – omalizumab-igec) (21, 22).

Dodejme, že WHO aktualizovala nomenklaturu monoklonálních protilátek. Od roku 2022 se pro nově registrovaná léčiva přestala používat dříve univerzální přípona -mab a byla nahrazena čtyřmi novými kategoriemi podle typu protilátky: 1) -tug (unmodified immunoglobulins – monospecifické protilátky s nemodifikovanými konstantními oblastmi), 2) -bart (artificial immunoglobulins – monospecifické protilátky s uměle upravenými aminokyselinami v konstantních oblastech), 3) -mig (multi-specific immunoglobulins – bi-specifické a multi-specifické protilátky bez ohledu na jejich formát nebo tvar) a 4) -ment (immunoglobulin fragments – fragmenty protilátek (např. scFv-Fc), které obsahují alespoň jednu variabilní doménu, ale nejsou kompletními imunoglobuliny). Došlo i k dalším inovacím: 5) konec infixů (vpon) označujících původ – dřívější infixy jako -zu- (humanizovaná) nebo -xi- (chimérická) byly zrušeny, protože moderní technologie činí tyto rozdíly nejednoznačnými a 6) změny v cílových infixech – některé infixy označující cíl léčby byly upraveny pro lepší čitelnost. Důležité je, že léčiva schválená před touto změnou si své původní názvy s koncovkou -mab ponechávají (23).

Blokáda IgE (omalizumab)

Omalizumab (Xolair) je humanizovanou, z rekombinantní DNA odvozenou protilátkou (IgG₁, κ), namířenou proti Fc fragmentu molekul IgE (doména CH3). Navázání omalizumabu na molekulu IgE následně zabrání její vazbě na příslušný vysokoafinní receptor FcεRI, nacházející se zejména na povrchu žírných buněk a bazofilů, čímž inhibuje jejich degranulaci v rámci časné alergické odpovědi. Jeho účinky jsou však daleko komplexnější.

Byl popsán příznivý efekt na redukcii ztluštění subepiteliálního retikulárního vaziva (24). Bez zajímavosti není ani posilující účinek na produkci interferonu α (IFNα), díky němuž zvyšuje protivirovou obranyschopnost a tím snižuje sklon k exacerbacím astmatu indukovaným virovými infekcemi (25).

Metaanalýza sedmi kontrolovaných studií s omalizumabem u bronchiálního astmatu potvrdila klinicky významný efekt léčby těžkého astmatu snížením četnosti exacerbací o 38 % ve srovnání s placebem, a to navzdory snížení celkové dávky inhalačních steroidů. Dále bylo jednoznačně prokázáno, že u pacientů léčených omalizumabem dochází ke snížení četnosti návštěv lékaře, pohotovosti a hospitalizací z důvodu exacerbací (26). Postregistračně byla provedena celá řada pozorování z reálné klinické praxe (tzv. RWE /real-world evidence/ studie), např. studie PERSIST (27), eXperience (28) či sledování v rámci českého registru CAR (Czech Anti-IgE registry). I tyto analýzy potvrdily významný efekt léčby na kvalitu života nemocných (29).

Klinicky důležitá je dále otázka perzistence efektu léčby po jejím přerušení či ukončení (v současné době k tomu dochází jen v případě její inefektivity, intolerance či na výslovnou žádost pacienta). Ukázalo se, že velmi pravděpodobně dochází k pozvolnému relapsu potíží, opětovnému nárůstu spotřeby terapie a snížení kontroly astmatu, které je doprovázeno vzestupem volného IgE a exprese FcεRI (30), nicméně některé účinky jsou patrné ještě jeden rok po vysazení (31).

Omalizumab je účinný i u chronické idiopatické kopřivky rezistentní na léčbu antihistaminiky (32) (pro tuto indikaci byl omalizumab registrován v roce 2014) a dále u paci-