

Alarminy – nové terče biologické léčby bronchiálního astmatu?

Irena Krčmová, Jakub Novosad

Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Biologická léčba je nadějí pro těžké astmatiky a jsou očekávána další biologika ve fázích klinických zkoušek cílená na typy respiračního zánětu. Výběr biologik u pacientů s těžkým astmatem vychází z diagnostického posouzení, zda se jedná o T2-high (tj. eozinofilní, alergický či nealergický) anebo T2-low (t. j. noneozinofilní) zánětlivý endotyp/fenotyp astmatu. V klinické praxi máme dostupné tři molekuly s antieozinofilním přístupem do dráhy cytokinu 5 (mepolizumab, benralizumab, reslizumab), molekulu zaměřenou na receptor pro IL4/13 (dupilumab), molekulu s vazbou na imunoglobulin E (omalizumab). Poslední molekulou, která vstoupila do klinické praxe, je tezepelumab blokující cytokin ze skupiny epiteliálních alarminů – thymický stromální lymfopoetin. Inhibice alarminů („upstream“ cytokinů) je novým konceptem cytokinové blokace. Studovány jsou další molekuly určené k inhibici alarminových drah, z nichž jako slibný se jeví anti-IL33 itepekimab. Blokace epiteliálních alarminů může být i perspektivou pro astmatiky s T2-low typem zánětu, kde účinné biologikum zatím chybí.

Klíčová slova: astma, biologická léčba, alarminy, cytokiny TSLP, IL-33, IL-25.

Alarmins – novel targets for biological therapy

Biological therapy shows promise for patients with severe asthma, and more biological drugs in clinical trial phases targeted at types of airway inflammation are expected. The choice of biologicals in patients with severe asthma is based on a diagnostic assessment of whether the inflammatory asthma endotype/phenotype is T2-high (i.e., eosinophilic, allergic, or non-allergic) or T2-low (i.e., non-eosinophilic). In clinical practice, three molecules with an anti-eosinophilic access to the cytokine 5 pathway (mepolizumab, benralizumab, reslizumab), a molecule targeted at the IL4/13 receptor (dupilumab), and a molecule binding to immunoglobulin E (omalizumab) are available. The latest molecule to have been introduced in clinical practice is tezepelumab that blocks thymic stromal lymphopoietin, an epithelial alarmin cytokine. Inhibition of alarmins (upstream cytokines) is a novel concept of cytokine blockade. Other molecules intended to inhibit alarmin pathways are also being studied, among which anti-IL33 itepekimab shows promise. Blockade of epithelial alarmins can be promising for asthma patients with the T2-low type inflammation where an effective biological drug is lacking.

Key words: asthma, biological therapy, alarmins, TSLP cytokines, IL-33, IL-25.

Úvod

Systém péče o astmatické pacienty je v České republice na vysoké diagnostické a léčebné úrovni i v rámci srovnání s jinými státy Evropské unie. V klinické praxi v ČR je péče o astmatiky řešena v ordinacích ambulantních alergologů a pneumologů s dobrým přístupem k vyšetřovacím a terapeutickým možnostem, kooperace mezi oběma medicínskými obory se jeví jako velmi funkční. Nemocní s diagnózou

těžkého bronchiálního astmatu svou náročností přesahují rámec této péče a měli by být odesíláni na specializovaná pracoviště národních center pro těžké astma (NCTA).

V centrech je upřesňován fenotyp bronchiálního astmatu s možnostmi finančně náročné biologické léčby či dalšími terapeutickými postupy. Pro respirační specialisty v ambulantní praxi je zásadní identifikovat ty těžké astmatiky, kteří by měli být včas odesláni na specializovaná

MUDr. Irena Krčmová, CSc.

Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové,
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové
irena.krcmova@fnhk.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2023;69(6):352-358

Článek přijat redakcí: 3. 8. 2023

Článek přijat po recenzích: 7. 9. 2023

pracoviště. Koncept diagnostiky a terapie vychází ze základního 3krokového postupu, kdy bychom si měli vždy ozřejmit uvedené body:

1. Jedná se skutečně o (těžké) astma?
2. Je dané astma eozinofilní?
3. Pokud je dané astma eozinofilní, je rozhodující příčinou stávající eozinofilie přítomnost alergie?

Obecně vzato, **těžké astma** je to, které vyžaduje ke své kontrole středně vysoké až vysoké dávky IKS v kombinaci s LABA, ev. dalšími kortikoidy šetřícími/ad on léky (LAMA, antileukotrieny, teofyliny). U každého těžkého astmatika bychom si však měli položit otázku, zda se u něj jedná o obtížně léčitelné astma (OLA) či těžké refrakterní astma. Termín **obtížně léčitelné astma** je uváděn v situaci, kdy důvodem nedostatečné kontroly není závažnost vlastní choroby, ale nepoznané/ nedostatečně ovlivněné komorbidity či souběh diagnóz (obezita, GERD, ICHS, neuropatologie), trvající expozice alergenům nebo profesním noxám, kouření a/nebo hrají roli osobnostní rysy pacienta s nízkou adhezí k léčbě, popřípadě se špatnou inhalační technikou.

Těžké refrakterní astma (TRA) je astma, které není kontrolováno navzdory řádnému **užívání klasické farmakoterapie**, tj. vysokých dávek IKS v kombinaci s LABA, ev. s dalšími léky (LAMA, antileukotrieny, teofyliny). K dosažení kontroly u těchto nemocných může přispět nasazení biologik, které se dnes snažíme jednoznačně preferovat před dlouhodobou systémovou kortikoterapií. Především díky biologické léčbě se u většiny „refrakterních“ astmatiků daří dosáhnout kontroly astmatu.

Je důležité si uvědomit, **kteřého těžkého astmatika a v jaké fázi choroby do centra** odeslat. Doporučen by měl být zejména ten pacient, jehož onemocnění se při nejlepší snaze nedaří uvést pod kontrolu maximální standardní léčbou a především v době, kdy spěje do kortikodependence. Léčba trvalou kortikoterapií je až poslední možností a jejímu nasazení by měla vždy předcházet úvaha o biologické léčbě. Pacient, u kterého proběhly dva a více pulzů systémové kortikoterapie/rok pro těžké exacerbace, je ohrožen rozvojem kortikodependence (1).

Při odesílání astmatika do centra je třeba poskytnout lékařům dokumentaci základních vyšetření dle 3krokového schématu (1. funkce plic, 2. eozinofilie a 3. alergie) a vyplnit krátký dotazník (informace a kontakty viz www.tezke-astma.cz). Podklady od ošetřujícího lékaře jsou velmi cenným zdrojem pro určení fenotypu astmatu centrovými lékaři. Pro nasazení biologické léčby je zásadní triáda tří údajů z posledních 12 měsíců:

- I. výsledky vyšetření **eozinofilie** v diferenciálním krevním obraze (vždy při exacerbaci astmatu před nasazením systémových KS a aspoň 1x ročně v klidové fázi choroby),
- II. dokumentování těžkých **exacerbací** s návštěvou zdravotnického zařízení,
- III. informace o ev. podávání dlouhodobé **systémové kortikoterapie**.

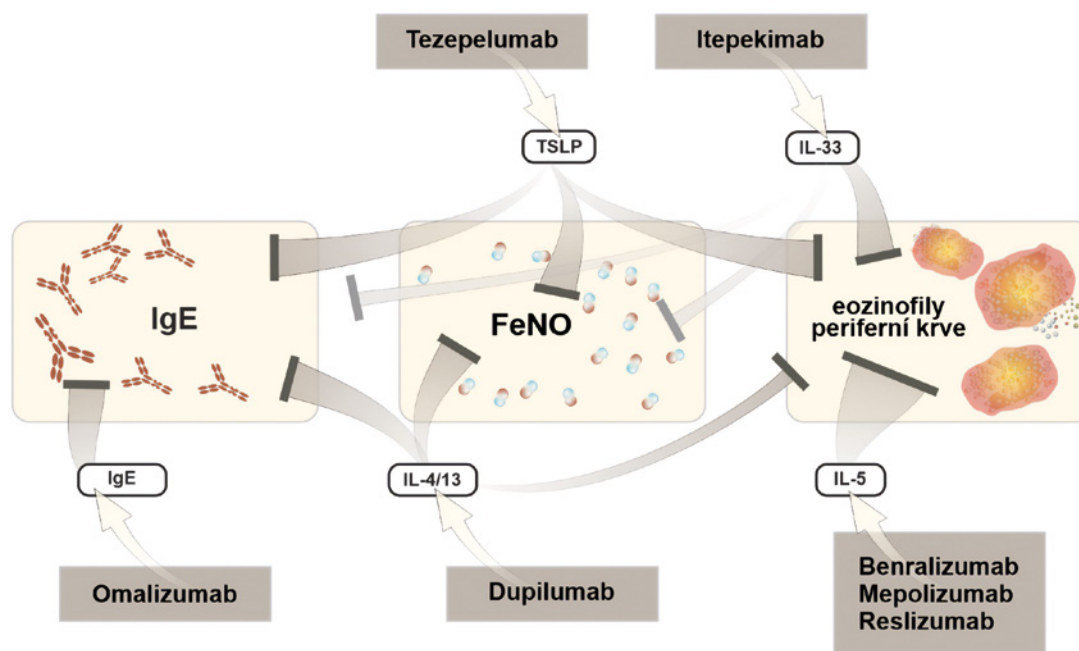
V posledních dvou desetiletích dramaticky narostly studie a klinické užití biologické léčby v terapii astmatu. V České republice je díky spolupráci dvou odborností pneumologů a imunoalergologů dobrá informovanost o systému péče těžkých astmatiků. Výběr biologické

léčby u pacientů s těžkým astmatem vychází z kritického posouzení, zda se jedná o T2-high (tj. eozinofilní, alergický či nealergický), anebo T2-low (tj. noneozinofilní) zánětlivý endotyp/fenotyp astmatu. T2-high fenotyp astmatu reprezentuje většinu i mezi těžkými formami, je více prozkoumán a k ovlivnění významných terčů obou jeho subtypů jsou k dispozici monoklonální protilátky. Méně častý T2-low fenotyp astmatu se jeví velmi heterogenně, je méně prozkoumán a nejsou určeny rozhodující terče pro jeho cílenou léčbu. Přidání nových molekul do léčby těžkého onemocnění vyžaduje zkušený klinický úsudek v osudu astmatika, neboť molekuly biologik se v některých účincích překrývají a rozšiřují se jejich indikace v dalších chorobách T2-high zánětu. V klinické praxi máme nyní dostupné tři molekuly se selektivním antieozinofilním přístupem do dráhy cytokinu 5 (mepolizumab, benralizumab, reslizumab), molekulu zaměřenou na receptor pro IL4/13 (dupilumab), molekulu s vazbou na imunoglobulin E (omalizumab). V tomto roce očekáváme stanovení úhrady u slibné molekuly (tezepelumab), která blokuje thymický stromální lymfopoetin, cytokin pocházející z epitelálních buněk a je významný v patogenezi astmatu. Astmatolog při navození terapie biologiky musí zvažovat (kromě indikačních kritérií dle SPC/podmínek úhrady) tíži/fenotyp astmatu, refrakternost vůči farmakoterapii, kortikodependenci, exacerbace a kontrolu astmatu, eozinofilii v krvi, FENO, alergické senzibilizace, komorbidity a taktéž psychosociální faktory pacienta včetně jeho adherence k léčbě. S rozšiřováním dalších indikací biologik musí specialista pronikat mezioborově do dalších diagnóz a indikovat léčbu s ohledem na možnost ovlivnění více chorob v rámci T2 zánětu. Do léčby chronické rinosinuitidy s nosní polypózou pronikly molekuly mepolizumabu, dupilumabu a omalizumabu, který je taktéž sdílen s dermatologi v léčbě chronické idiopatické urtikárie (2, 3, 4). Mepolizumab jako cílená antieozinofilní terapie je úspěšný v léčebném schématu hypereozinofilního syndromu a eozinofilní granulomatózní polyangiitidy. Dupilumab je již déle než pro diagnózu těžkého T2 astmatu aplikován pro těžký průběh atopické dermatitidy, nově je dle FDA indikován pro prurigo nodularis a pro svízelnou diagnózu eozinofilní ezofagitidy.

Alarmíny – nové terče v léčbě AB

Bronchiální astma je etiologicky heterogenní zánětlivé onemocnění a možnost zasáhnout do cytokinových kaskád biologickou léčbou skutečným obrazem personalizované medicíny. Očekávána jsou další biologika v různých fázích klinických zkoušek cílená i na jiné typy respiračního zánětu.

Epitel dýchacích cest je protektivní bariérou a environmentálním senzorem. Epitelové buňky jsou první obrannou linií, která reaguje na inhalační podněty (alergeny, viry, bakterie, polutanty) prostřednictvím receptorů pro rozpoznávání vzorů exprimovaných transmembránově nebo intracelulárně. Aktivace receptorů pro rozpoznávání vzorů spouští uvolňování tzv. alarminových cytokinů IL-25, IL-33 a TSLP. Tyto alarmíny jsou důležitými mediátory zánětu se široce exprimovanými receptory ve strukturních buňkách i v buňkách vrozené a adaptivní imunity. Ty vyvolávají iniciaci imunitní kaskády, udržování zánětu a vedou k dysfunkci hladkého svalstva (a tím k hyperreaktivitě dýchacích cest). Mnoho klíčových efektorových buněk v alergické a eozinofilní kaskádě jsou

Obr. 1. Přehledové schéma účinku alarminů a regulace T2-high cytokinů (12)

schopny taktéž produkovat cytokiny typu alarminů, čímž dále přispívají k zánětlivému onemocnění dýchacích cest T2-high typu zánětu.

V současnosti vyvstává otázka, zda místo blokování prozánětlivých cytokinů či jejich receptorů pro IL4/13, IL5 či neutralizací IgE protilátek není výhodnější cílit na epiteliální alarminy („upstream“ cytokiny), jako jsou IL-33, thymický stromální lymfopoetin a IL-25 jako určité řešení heterogenity imunologické podstaty respiračního zánětu. Stávající biologika zaměřená na cytokinové cesty IL-5 a IL-4/13 dle systematických přehledů (Cochran databáze) dokladovaly zlepšení četnosti exacerbací přibližně o 60 % až 70 %, stejně tak snížení systémové kortikoidní terapie přibližně o 50 % dávky (5, 6). Stejně tak bylo dokladováno zlepšení FEV1 (usilovný výdechový objem v l/s) a ACQ (Asthma Control Questionnaire), i když na nižším stupni statistické významnosti (dle užití terapie a kromě supre-respondérů) (7, 8, 9, 10, 11).

Randomizované kontrolované klinické studie dokladovaly klinický přínos v léčbě eozinofilního astmatu, pokud byla aplikací biologických protilátek blokována dráha cytokinů TSLP a IL-33. Alarminy se tak stávají novými cíli pro léčbu těžkého astmatu.

Anti-TSLP terapie (tezepelumab)

Thymický stromální lymfopoetin (TSLP) je klíčový epiteliální alarmin, který, zapojený do vazby antigen prezentujících buněk a vede k aktivaci tzv. „downstream“ T2 prozánětlivých cytokinů včetně IL-4, IL-5 a IL-13. U typu eozinofilního astmatu TSLP aktivuje dráhy zahrnující TH2 lymfocyty, bazofily a žírné buňky s nárůstem tkáňové eozinofilie. TSLP je také schopen přímo stimulovat mastocyty k produkci T2 cytokinů, přičemž mastocyty jsou schopny produkovat množství TSLP při „zesíťování“ IgE protilátek na svém buněčném povrchu (23–25). Souběžně je TSLP schopen interakce mezi epitelem dýchacích cest a imunokompetentními buňkami, které nejsou přímo zapojeny do T2 typu zánětu (24). Podílí se tedy na aktivaci T2-high typu zánětu (eozinofilního) i T2-low

zánětu (neutrofilního). Z výše uvedených důvodů se jeví blokáce TSLP jako klinicky žádoucí.

Monoklonální protilátkou (IgG2λ) namířenou proti TSLP je tezepelumab, který se specificky váže na jeho vazebné místo a brání tak interakci s receptorem. Blokování TSLP tezepelumabem snižuje široké spektrum biomarkerů a cytokinů spojených se zánětem dýchacích cest, jedná se o eozinofily v krvi i submukóze dýchacích cest, IgE, FeNO, IL-5 i IL-13 a další (13, 14, 15). Výbor pro humánní léčivé přípravky EMA v červenci 2022 doporučil ke schválení tezepelumabu pro doplňkovou léčbu u dospělých a dospívajících pacientů s těžkým astmatem. Léčebný přípravek je registrován pod názvem Tezspire (AstraZeneca), v této fázi je jednáno v ČR o jeho úhradě.

Ve fázi 2 b studie PATHWAY trvající 52 týdnů tezepelumab v dávce 210 mg s. c. každé 4 týdny snížil celkový počet exacerbací o 71 % (16). Signifikantní redukce exacerbací byla pozorována u pacientů s T2-high i T2-low typem zánětu (děleno dle hodnot eozinofilů v periferní krvi více než 250 nebo < 250 buněk/μl nebo FeNO < 24 nebo více než 24 ppb. Kromě toho byl účinek tezepelumabu dokladován na snížení eozinofilů, FeNO a celkového IgE ve srovnání s placebem, z čehož vyplývá široké spektrum účinku na cytokinovou dráhu IL-4 (IgE), IL-13 (FeNO) a IL-5 (eozinofily). Redukce počtu eozinofilů v periferní krvi však nebyla tak zásadní jako u anti-IL5 biologické léčby (snížení ve vyšší průměrného poklesu přibližně 150 bb/μl z průměrné výchozí hodnoty 365 bb/μl). V následné 3. fázi exacerbační studie NAVIGATOR byly potvrzeny předchozí výsledky, po dobu 52 týdnů, tezepelumab 210 mg významně snížil počet exacerbací o 56 % (17, 18).

Tezepelumab také přinesl signifikantní zlepšení v dalších sekundárních cílech studie včetně FEV1 (+ 130 ml) a v kvalitě života dle dotazníků. Stejně jako ve studii PATHWAY došlo ke snížení T2 biomarkerů s poklesem FeNO, AEC a celkového IgE ve srovnání s placebem. V „post hoc“ analýze bylo dokladováno, že redukce exacerbací byla ve větší míře

snížena u pacientů s vyšší výchozí hodnotou eozinofilů a FENO, resp. s více vyjádřeným T2 zánětem.

Obecně lze říci, že skupina astmatiků s nízkými projevy T2 zánětu projevovalela značnou heterogenitu v klinické odpovědi ve srovnání s více homogenní odezvou ve skupině pacientů s vyššími markery T2 zánětu. Jinými slovy lékaři mohou očekávat předvídatelnější odpověď na tezepelumab u jedinců s více vyjádřeným typem T2-high astmatu (AEC, FeNO), hodnota celkového IgE se dle statistických analýz nejeví jako určující determinanta.

Uvedené výsledky z 2. a 3. fáze studií společně dokumentují, že blokovaní „upstream“ alarminu TSLP pomocí tezepelumabu způsobuje klinicky významné zlepšení kontroly astmatu u pacientů s vysokým typem T2-high astmatu (počet exacerbací, FEV1, ACQ). Nicméně i přes variabilní odezvu u astmatiků s typem zánětu T2-low lze konstatovat, že tezepelumab je prvním biologikem s klinickou odezvou. Tito pacienti jsou terapeuticky obtížně řešitelní a zatím nemáme vhodné biomarkery pro tento typ zánětu, které by byly nápomocné v predikci efektivity léčby tezepelumabem u uvedené skupiny pacientů (19, 20).

Předběžná data ze studie SOURCE (3. fáze, NCT03406078) je zatím obtížné hodnotit. Do studie byli zařazeni těžcí astmatici na léčbě systémovou kortikoterapií. Subkutánní aplikace tezepelumabu 210 mg až 4 týdny po dobu 48 týdnů prokázala z hlediska výsledků určité zklamání, pokud se jedná o celkově nevýznamné snížení počtu exacerbací o 22 %, ač došlo k signifikantnímu nárůstu v FEV1 a v dotazníku ACQ. Jsou diskutovány určité faktory. Předpokládá se, že má-li biologický přípravek snižovat systémové kortikosteroidy, musí účinně regulovat systémový kompartment cirkulujících eozinofilů (viz biologika anti-IL 5/R), popř. bránit eozinofilům v úniku z cévního kompartmentu (biologikum anti-IL-4/13). Tezepelumab snižuje chemotaxi v respirační sliznici a redukuje cytokinovou aktivitu IL-13 se snížením FeNO obdobným způsobem jako dupilumab, ale suprese eozinofilů je nižší ve srovnání s biologikem anti-IL-5/R. Při hodnocených datech se jeví, že tezepelumab i dupilumab poskytují obdobné klinické účinky na kontrolu astmatu, jako je počet exacerbací AB, ACQ a zlepšené plicní funkce jako FEV1.

Další součástí fenotypu astmatického zánětu je přítomnost hyperreakivity dýchacích cest. IL-13 je uváděn jako klíčový cytokin v navození bronchiální hyperreakivity. V randomizované studii CASCADE 2. fáze bylo prokázáno signifikantní zvýšení dávky mannitolu nutného k vyvolání bronchiální hyperreakivity ve srovnání s placebem, stejně jako významné snížení eozinofilů v bioptických vzorcích dýchacích cest (21).

Zajímavou terapeutickou otázkou je, zda lokálně působící inhalační anti-TSLP by dokázal být stejně účinný jako systémově aplikovaný tezepelumab nebo mít efekt na malé dýchací cesty. Inhalační aplikace s látkou anti-TSLP CSJ117 po dobu 12 týdnů u lehkých astmatiků prokázala snížení bronchokonstrikce navozené alergenem, redukcii eozinofilů ve sputu a hodnot FeNO ve srovnání s placebem (22). Možná se jedná o nadějnou cestu.

Tezepelumab je tedy jedinečný mezi aktuálně dostupnými biologiky v tom smyslu, že významně potlačuje všechny 3 biomarkery T2-high zánětu (AEC, celkové IgE, FeNO), stejně tak jako snižuje bronchiální hyperreaktivitu. Dle studií by mohl mít obdobnou účinnost jako dupilumab z hlediska blokády IL-4/13 prostřednictvím suprese FeNO a IgE,

ale taktéž částečně potlačující krevní eozinofily přidavným působením blokády IL-5 (23).

Další studie s podnětnými cíli jsou nyní v přípravě či již probíhají – jsou očekávány výsledky studií WAYFINDER a SUNRISE (vliv na redukcii systémových kortikosteroidů u těžkých astmatiků). Probíhají studie REVERT (reverze remodelace dýchacích cest u astmatu), INCEPTION (chronická urtikárie), CROSSING (eozinofilní ezofagitida), COURSE (CHOPN) (13).

Anti-IL-33 terapie (itepekimab)

IL-33 je produkovaný především fibroblasty a epiteliálními a endoteliálními buňkami plic, pokožky a gastrointestinálního traktu. Je ligandem pro ST2 receptor (někdy také označovaný jako receptor IL-1RL1), který je hojně exprimován na buňkách vrozené imunity (eozinofily, bazofily, mastocyty, makrofágy a ILC2) a na TH2 buňkách. Naopak není exprimován na TH1 a regulačních T-lymfocytech. Zvýšené hladiny IL-33 messenger RNA produkované buňkami hladkého svalstva dýchacích cest jsou detekovány ve vyšší míře z biopsií astmatiků ve srovnání s kontrolními subjekty. IL-33 spolu s IL-5 podporuje tvorbu, aktivaci a přežití eozinofilů, a tím hraje klíčovou roli u astmatu s T2-high typem zánětu, navíc může pro TH2 lymfocyty sloužit jako chemoatraktant (24, 25).

Randomizovaná studie 2. fáze byla srovnávací – byla podávána anti-IL-33 monoklonální protilátka itepekimab při subkutánní dávce 300 mg každé 2 týdny samostatně, dupilumab 300 mg podávaný samostatně, itepekimab a dupilumab podávaný jako kombinovaná terapie nebo placebo. Hodnoceny byly parametry u astmatiků na udržovacích dávkách IKS/LABA s redukcí terapie – vysazení LABA bylo provedeno ve 4. týdnu, dávky IKS byly snižovány postupně od 6. týdne. Pro primární výsledek ztráty kontroly nad astmatem po 12 týdnech byl itepekimab spojen v 58 % a dupilumabem s 67 % ve srovnání s placebem (26).

Je zajímavé, že kombinace itepekimabu a dupilumabu neprokázala výsledky lepší než kterýkoli z léků samostatně. Pro sekundární koncové body průměrné zlepšení FEV1 o 0,14 l byly pozorovány u samotného itepekimabu a 0,16 l se samotným dupilumabem, které byly oba signifikantní ve srovnání s placebem, ale kombinace nebyla lepší než placebo. AEC byl zvýšen ve skupině se samotným dupilumabem, ale nikoli v kombinaci nebo samotným itepekimabem, což naznačuje, že itepekimab blokuje „downstream“ signalizaci IL-5. Samotný itepekimab snižoval FeNO a IgE ve srovnání s placebem navozujícím přerušení signalizace IL-13 nebo IL-4, i když ne ve stejné míře jako kombinace obou biologik. U pacientů s AEC < 300 buněk/μl nebyl pozorován žádný významný vliv na kontrolu astmatu nebo FEV1 s kteroukoli z aplikovaných látek, což by mohlo naznačovat, že itepekimab nemá zásadní vliv na onemocnění s nízkým T2 typem zánětu. Pojetí studie bylo unikátní, neboť se zatím jedná o jedinou publikovanou randomizovanou studii s kombinací biologik.

Anti-IL-25 terapie (brodalumab)

IL-25, také známý jako IL-17E, je produkován bronchiálními epiteliálními buňkami a aktivuje TH2 buňky, bazofily, eozinofily a mastocyty, čímž udržuje zánětlivou odpověď T2 typu ve sliznici astmatika. TH17 buňky převážně uplatňují svůj účinek produkcí široké cytokinové rodiny IL-17

(IL-17 A-17F). Svým biologickým účinkem se IL-25 (IL-17E) funkčně od cytokinové IL-17 rodiny odlišuje, neboť je schopen vazby na receptorový komplex heterodimeru IL-17RA a IL-17RB exprimovaného na buňkách hladkého svalstva dýchacích cest, a tím pravděpodobně hraje klíčovou roli v respiračním zánětu (40, 41). Laboratorně (in vitro) bylo prokázáno, že IL-25 je asociován s angiogenezí a remodelací dýchacích cest, což může přispívat k progresi astmatu (27, 28).

V 2. fázi randomizované studie s monoklonální anti-IL-17RA protilátkou (brodalumab), která blokuje IL-17A, IL-17F a IL-17E (IL-25), nebyla pozorována

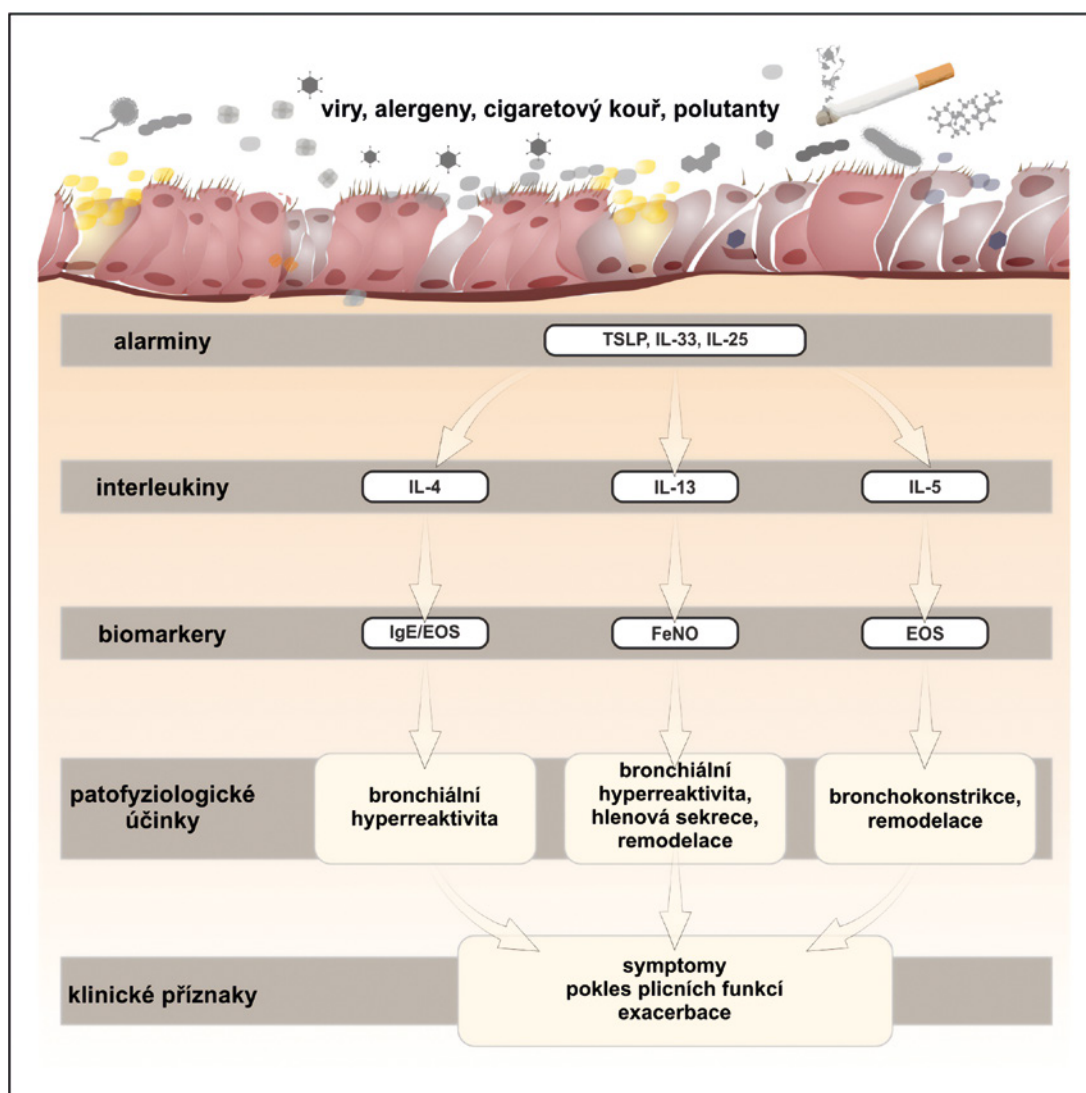
žádná zlepšení v primárním cíli ACQ po 12 týdnech léčby u pacientů s nedostatečně kontrolovaným středně těžkým až těžkým astmatem (29). Taktéž zlepšení v sekundárních bodech nebyla statisticky významná či s klinickou odezvou (FEV1). Vzhledem k heterogenitě v patofyziologii astmatu byly provedeny podskupinové analýzy s dílčími výsledky, ale pravděpodobně jsou nutné další studie k posouzení účinnosti blokády anti-IL-25.

Tab. 1. Přehled účinnosti biologik na sledované parametry bronchiálního astmatu (13)

Biologika	Anti-IL-33	Anti-TSLP	Anti-IL-4ra	Anti-IL-5(ra)
FEV1 (L/s)	↑	↑	↑	↑
FEF25-75 (L/s)	↑	N/A	↑	N/A
ACQ (asthma control quest.)	↓	↓	↓	↓
Počet exacerbací AB	N/A	↓	↓	↓
AEC (buňky/μl)	↓	↓	↑ / ↔	↓↓
FeNO (ppb)	↓	↓	↓	↔
celkové IgE (IU/ml)	↓	↓	↓	↔
kortikosteroid-šetřící efekt	N/A	↔	↓	↓
bronchiální hyperreaktivita	N/A	↓	N/A	N/A

N/A – není aplikovatelné

Obr. 2. Terapeutické cíle biologických protilátek v léčbě AB



Zařazení antialarminové léčby do spektra současných biologik

Na základě konkrétních endotypů onemocnění a dle užívaných biomarkerů (FeNO, AEC, IgE) můžeme mít určitou pragmatickou představu, která by mohla doporučit optimální první a druhou linii „downstream“ blokátorů cytokinů nebo užití „upstream“ epiteliální antialarminové léčby těžkých astmatiků (týká pacientů, kteří neužívají OKS, a bez ohledu na alergický stav). Prahové hodnoty počtu eozinofilů < 300, 300–1 000 a 1 000 buněk/μl jsou používány k označení nízké, střední, respektive vysoké hodnoty AEC. U pacientů s vysokou hodnotou AEC je nezbytné vyloučit diagnózu eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou. Stejně tak hodnoty FeNO < 25, více než 25 a více než 50 ppb je užíváno k dělení na nízké, střední a vysoké hladiny FeNO (aktuální směrnice American Thoracic Society, 30). Přehled účinnosti biologik na sledované parametry uvádí tabulka č. 1.

Velmi obecně lze uvést, že u pacientů se středně těžkou eozinofilii a se střední až vysokou elevací FeNO lze v první linii potenciálně užít buď anti-IL-5(R), nebo anti-IL-4R, neboť obě biologika jsou účinná u astmatu s více vyjádřeným T2-high zánětem (31).

U pacientů se střední až vysokou hodnotou AEC (bez ohledu na FeNO) lze předpokládat dominující zánět řízený převážně IL-5, a proto by u těchto astmatiků měla být preferována anti-IL-5/R v první linii. V podmínkách reálné praxe v léčbě těžkého eozinofilního astmatu byla klinická účinnost mepolizumabu a benralizumabu nezávislá na výchozí hodnotě FeNO (32, 33).

Pacienti s nízkou hodnotou AEC a zvýšenou až vysokou hodnotou FeNO mají převážně onemocnění vyvolané IL-13, a proto by léčba anti-IL-4R měla být považována za první volbu.

Ačkoliv bylo dokladováno, že dupilumab je účinnější u pacientů s AEC 300 bb/μl nebo FeNO nad 50 ppb, existuje určitá obava ohledně rizika vyvolání hypereozinofilie, zejména u pacientů s již existující hypereozinofií nebo tam, kde by mohla být maskována předchozí léčbou anti-IL-5 nebo OKS (1). Zůstává však otázkou, zda tato obava je klinicky relevantní, pokud na druhé straně blokování signalizace IL-13 vede potlačení tkáňových eozinofilů.

Vzniká otázka, kde by mohla být léčba anti-TSLP aplikována vzhledem k jejímu širokému spektru účinku na inhibici „downstream“ signalizace IL-4/5/13? Jednou z možností je, že tezepelumab by mohl být indikován obdobně jako dupilumab, zejména u pacientů s vysokou

hodnotou FeNO, neboť poskytuje podobné inhibiční účinky na „downstream“ signální dráhu IL-4/13. Nicméně, jak se jeví, tezepelumab potlačuje eozinofilii, a proto byl potenciálně vhodný u pacientů se souběžnou vysokou hodnotou AEC (23).

Je k diskuzi, zda bychom indikovali tezepelumab jako alternativu první linie k léčbě anti-IL-5/R u pacientů s vysokou hodnotou AEC a nízkou hodnotou FeNO, když zeslabuje „downstream“ regulaci IL-5. Klinická praxe ukáže, zda tuto monoklonální protilátku podávat spíše jako volbu druhé linie při „switch“ postupu.

Lze konstatovat, že tezepelumab je v současné době jediné biologikum, které funguje u T2-low zánětu, a proto by byl optimální volbou pro tyto astmatiky, i když s ohledem na pravděpodobnost variabilnější odpovědi.

Závěr a výhled do budoucna

Terapie monoklonálními protilátkami představuje novou éru léčby těžkého astmatu, která nabízí pacientům (zejména s četnými exacerbacemi navzdory vysoké farmakoterapii) přídatnou účinnější a bezpečnější možnost.

Inhibice cytokinových cest T2-high zánětu aktuálně dostupnými biologickými přípravky nezabrání však průlomovým exacerbacím. Toto omezení současných biologik může být důsledkem zablokování některých „downstream“ drah v imunologické kaskádě a ostatní zůstávají nadále aktivní. Blokující „upstream“ alarminy, spouštěné v rané fázi zánětlivé reakce, mohou být slibným léčebným přístupem.

Výzkum úlohy alarminů v patogenezi astmatu zlepší naše porozumění v heterogenní etiopatogenezi choroby. Probíhají celogenomové studie demonstrující asociace mezi jednonukleotidovými polymorfismy genů TSLP a IL-33 a riziky astmatu, což by bylo důležité pro konkrétní podskupiny astmatiků, kteří by mohli mít nejvyšší efektivitu z antialarminové terapie. Další výzkum by měl zahrnovat studie rozdílů mezi rolemi alarminů v různých klinických fenotypech astmatu (např. eozinofilní astma s pozdním nástupem versus časný nástup alergického astmatu, stejně jako souvislost s komorbiditami, jako je atopická dermatitida a nosní polypóza). Pochopení klinického účinku každého alarminu u pacientů se specifickými fenotypy a T2 komorbiditami bude klíčové pro správný výběr terapeutického antialarminu a popřípadě povede k rozvaze, zda pro astmatika nebude v dalším vývoji výhodnější kombinace biologik.

LITERATURA

1. Teřl M, Sedlák V, Krčmová I, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu, Geum, 1. vydání, 2023, ISBN 978-80-87969-64-9
2. Striz I, Golebski K, Strizova Z, et al. New insights into the pathophysiology and therapeutic targets of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. *Clinical Science* (2023) 137 727-753 <https://doi.org/10.1042/CS20190281>
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2022. Available from: www.ginasthma.com [cit. 28. 7. 2023]
4. Hutyrová B. Novinky v biologické léčbě bronchiálního astmatu. *Interní Med.* 2019; 21(5):266-269.
5. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(9):CD010834.
6. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD003559.

7. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28-35.
8. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, Hicks M, Aburahma A, Hamid K, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma.* 2019;56:1110-9.
9. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med.* 2017;376:2448-58.
10. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378:2475-85.
11. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J, et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med.* 2022;10:47-58.

12. Porsbjerg CM, Sverrild A, Clare M, Lloyd CM, et al. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J*. 2020 Nov;56(5):1-14. doi: 10.1183/13993003.00260-2020.
13. Chan R, Stewart K, Misirovs R, et al. Targeting Downstream Type 2 Cytokines or Upstream Epithelial Alarmins for Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 10(6), June 2022;1497-1505.
14. Liu S, Verma M, Michalec L, Liu W, Sripada A, Rollins D, et al. Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: the role of thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:257-68.e6.
15. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, et al. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24:777-92.
16. Corren J, Gil GE, Frifiths MJ, et al. Tezepelumab improves patient-reported outcomes in patients with severe, uncontrolled asthma in PATHWAY. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126,2:187-193.
17. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021;384:1800-9.
18. Menzies-Gow A, Brightling CE, Ambrose CS, et al. Effect of tezepelumab in oral corticosteroid-dependent patients with severe asthma: results from the phase 3 NAVIGATOR study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:A1442.
19. Wechsler M, Gow AM, Brightling CE, et al. Oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:A1197.
20. Tezpire 210 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Souhrn údajů o přípravku. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tezpire-epar-product-information_cs.pdf [cit. 27. 7. 2023]
21. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1299-312.
22. Gauvreau G, Hohlfeld J, Boulet L-P, et al. Late Breaking Abstract—Efficacy of CSJ117 on allergen-induced asthmatic responses in mild atopic asthma patients. *Eur Respir J*. 2020;56 (Suppl 64):3690.
23. Zoumot Z, Busaidi AI N, Tashkandi W, et al. Tezepelumab for patients with severe uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma Allergy*. 2022;15:371-379.
24. Préfontaine D, Nadigel J, Chouiali F, et al. Increased IL-33 expression by epithelial cells in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:752-4.
25. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, et al. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1484-90.
26. Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, et al. Efficacy and safety of itepekimab in patients with moderate-to-severe asthma. *N Engl J Med*. 2021;385:1656-68.
27. Salter BM, Oliveria JP, Nusca G, Smith SG, Tworek D, Mitchell PD, et al. IL-25 and IL-33 induce type 2 inflammation in basophils from subjects with allergic asthma. *Respir Res*. 2016;17:5.
28. Deng C, Peng N, Tang Y, Yu N, et al. Roles of IL-25 in type 2 inflammation and autoimmune pathogenesis. *Front Immunol*. 2021;12:691559.
29. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:1294-302.
30. Khatri SB, Iaccarino JM, Barochia A, et al. Use of fractional exhaled nitric oxide to guide the treatment of asthma: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:e97-109.
31. Shrimanker R, Keene O, Hynes G, et al. Prognostic and predictive value of blood eosinophil count, fractional exhaled nitric oxide, and their combination in severe asthma: a post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:1308-12.
32. Hearn AP, Kavanagh J, d'Ancona G, et al. The relationship between Feno and effectiveness of mepolizumab and benralizumab in severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2093-6.
33. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*. 2018;6:51-64.