

# Biologická léčba intersticiálních plicních procesů

Martina Šterclová

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Pneumologická klinika 1. LF UK a FTN, Praha

Biologická léčiva navzdory rozmachu využití v jiných oblastech pneumologie nebývají léky první volby u nemocných s intersticiálními plicními procesy. Důvodem je vzácnější výskyt těchto nemocí a jejich neúplně objasněná etiopatogeneze. Nejčastěji jsou biologika používána u nemocných s intersticiálním plicním postižením při systémových chorobách pojiva, naopak u nemocných s idiopatickými intersticiálními pneumoniemi svoje místo v rutinní léčbě nemají. U pacientů se sarkoidózou tvoří biologická léčba 3. linií terapie. Před zahájením biologické léčby je třeba vzít v potaz i její rizika a pacienta adekvátně vyšetřit, zejména ve vztahu k riziku reaktivity některých infekcí.

**Klíčová slova:** biologická léčba, intersticiální plicní procesy, idiopatická plicní fibróza, sarkoidóza, systémové choroby pojiva.

## Biological therapy of interstitial lung diseases

Biological therapies, despite their widespread use in other areas of pneumology, are not typically the first-line treatment for patients with interstitial lung diseases. This is due to the relatively rare occurrence of these diseases and their incompletely understood etiopathogenesis. Biologics are most commonly used in patients with interstitial lung involvement in systemic connective tissue diseases; conversely, they do not have a routine place in the treatment of patients with idiopathic interstitial pneumonias. In patients with sarcoidosis, biological therapy constitutes third-line treatment. Before initiating biological treatment, it is necessary to consider its risks and thoroughly evaluate the patient, particularly regarding the risk of reactivation of certain infections.

**Key words:** biological therapy, interstitial lung processes, idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis, connective tissue diseases.

## Úvod

Biologická léčiva jsou přípravky vyrobené z biologických materiálů (z lidské plazmy, moči, tkání, z geneticky upravených nebo neupravených mikroorganismů, ze zvířecí plazmy nebo tkání), které slouží k diagnostice, léčbě a prevenci různých chorob. Obvykle bývají děleny do následujících skupin: krevní faktory, látky používané v trombolytické terapii, hormony, hematopoetické růstové faktory, interferony, enzymy, vakcíny, monoklonální protilátky, fúzní proteiny. Většina biologických léčiv se vyznačuje vysokou molekulovou hmotností, komplexní heterogenní molekulou, citlivostí na vnější podmínky a imunogenicitou (1).

## Idiopatické intersticiální plicní procesy

Klasifikací intersticiálních plicních procesů (IPP) existuje řada. Obvykle dělení zahrnuje idiopatické intersticiální pneumonie, IPP se známým vyvolávajícím faktorem, granulomatózní IPP a vzácné IPP.

Je zajímavé, že u idiopatických intersticiálních pneumonií biologická léčba zatím svoje místo v rutinním podávání nenašla. Biologická léčba byla testována zejména u nemocných s idiopatickou plicní fibrózou (IPF). Přehled provedených a probíhajících studií v této oblasti přináší tabulka č. 1.

## Systémové choroby pojiva

Velmi obsáhlou skupinu IPP se známým vyvolávajícím faktorem činí systémové choroby pojiva. Biologika bývají v této skupině indikována a hrazena pro kloubní obtíže, které nejsou kontrolovány navzdory léčbě léky modifikujícími chorobu (DMARD) nebo u nemocných, kteří tuto léčbu netolerují. V současné době není žádný biologický přípravek, který by byl primárně schválen v Evropě pro léčbu plicního postižení při systémové chorobě pojiva, natož aby byl v takové indikaci hrazen. Tocilizumab (protilátka proti interleukinu 6) sice byla americkou FDA (Food and Drug Administration) schválena pro léčbu plicního

postižení dospělých pacientů se systémovou sklerodermií, Evropskou lékovou agenturou ale v této indikaci schválena není. Praktická cesta nemocných s IPP při systémové chorobě pojiva k biologické léčbě z plicní indikace může být velmi trnitá a dostupnost léčby se odvíjí od posouzení případu revizním lékařem zdravotní pojišťovny. Žádosti o úhradu by měly vznikat na podkladě konsenzu s revmatologem a měly by dobře vysvětlovat, proč u konkrétního pacienta nemůže být použit jiný léčebný postup a jaké důkazy podporují zvolenou léčebnou metodu. Typickým příkladem pacienta, u kterého může být těžké použít konvenční léčebný postup, může být nemocný s revmatoidní artritidou, u nějž bylo diagnostikováno těžké intersticiální plicní postižení. Pokud takovýto pacient má dlouhou anamnézu léčby metotrexátem a léky ze skupiny inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ), léčba se nezbytně nutně ukončovat nemusí. Pokud však obtíže vznikly v příčinné souvislosti s uvedenou léčbou nebo pokud se kloubní a plicní postižení manifestovalo souběžně a máme o vhodné léčbě rozhodnout, nebudou ani metotrexát ani TNF- $\alpha$  inhibitory zejména u nemocných s těžce sníženými plicními funkcemi léky volby.

Při úvaze o biologické léčbě u nemocných s IPP na podkladě systémových chorob pojiva musíme vždy rizika vyvážit odpovídajícím benefitem a přihlížet ke všem projevům systémové nemoci. Měli bychom také vědět, jaký efekt v oblasti plic si od biologické léčby slibujeme a zda je jeho dosažení s přihlédnutím ke známým skutečnostem reál-

né. Možnosti využití biologické léčby u nemocných s IPP na podkladě systémové choroby pojiva shrnuje tabulka č. 2.

TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor alfa, RA-IPP – intersticiální plicní postižení při revmatoidní artritidě, SSc – systémová sklerodermie, IVIG – intravenózní imunoglobuliny

## Sarkoidóza

Pacienti se sarkoidózou bývají nečastěji referováni do péče specializovaného Centra pro intersticiální plicní procesy „ke zvážení zahájení biologické léčby“. Důvodem, proč je nemocný referován nebo i sám pracoviště kontaktuje, bývají velice často pacienti s vedlejšími účinky (nebo pacienti, kteří se obávají vedlejších účinků) systémové kortikoterapie, jejíž zahájení není u všech nemocných s plicní sarkoidózou rozhodně nutné. Z biologických přípravků lze pacientům nabídnout chimérickou monoklonální protilátku proti TNF- $\alpha$  infliximab (3. linie léčby) nebo lidskou rekombinantní monoklonální protilátku proti TNF- $\alpha$  adalimumab (4. linie léčby), tato léčba by měla být vyhrazena pro nemocné, u nichž došlo k selhání správně indikované léčby 1. linie (systémová kortikoterapie) a 2. linie (metotrexát, některá pracoviště preferují azathioprin) (9, 10). Ani infliximab, ani adalimumab nemají indikaci ani úhradu pro sarkoidózu a podléhají žádosti na paragraf 16.

Mezi granulomatózy patří i eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou nebo granulomatóza s polyangiitidou, biologická léčba vaskulitid ale není předmětem tohoto sdělení.

**Tab. 1.** Využití biologických léčiv v terapii IPF – přehled klinických studií (2)

Účinná látka	Mechanismus účinku	Závěr studie
Etanercept	Antagonista receptoru pro TNF- $\alpha$	Negativní
Carlumab	Anti CCL2	Negativní
Lebrikizumab	Anti IL-13	Negativní
Pamrevlumab	Anti CTGF	Probíhá
Simtuzumab	Anti LOXL2	Negativní
Tralokinumab	Anti IL-13	Negativní
BG00011	Anti integrin $\alpha v \beta 6$	Negativní
VAY736	Anti BlyS/BAFF-R	Negativní
SAR156597	Anti IL-4 a IL-13	Negativní
Rituximab	Anti CD20	Negativní
Garadacimab	Anti aktivovaný faktor XII	Probíhá
SHR-1906	Anti CTGF	Probíhá
Axatilimab	Anti CSF1-R	Probíhá
REGEN001	Produkt vyrobený z bazálních buněk	Probíhá
Atezolizumab	Anti PD-L1	Probíhá

TNF – tumor nekrotizující faktor, CCL2 – ligand chemokinu s motivem C-C 2, IL – interleukin, CTGF – růstový faktor pojivové tkáně, LOXL – homolog lysyl oxidázy, BlyS – stimulátor B lymfocytů, BAFF-R – receptor faktoru aktivujícího B lymfocyty, CD20 – cluster of differentiation 20, CSF1-R – receptor pro kolonie stimulující faktor 1, PD-L1 – ligand programované smrti 1

**Tab. 2.** Biologika v léčbě IPP u revmatických chorob

Choroba	Biologické léčivo
Revmatoidní artritida	TNF- $\alpha$ inhibitory – u nemocných s prokázanou RA-IPP by do léčby zaváděny být rutinně neměly Nejvíce dat u rituximabu a abataceptu Zvážit lze tocilizumab (3)
Systémová sklerodermie	K léčbě IPP u SSc je indikován v USA tocilizumab (4, 5) Zvážit lze i rituximab (6)
Idiopatické inflamatorní myopatie	Rituximab (7) IVIG (8)
Antisyntetázový syndrom	Rituximab (7)

TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor alfa, RA-IPP – intersticiální plicní postižení při revmatoidní artritidě, SSc – systémová sklerodermie, IVIG – intravenózní imunoglobuliny

## Vzácná onemocnění

Choroby, které jsou sice vzácné, ale mají jednoznačně definovanou etiopatogenezi, přímo vybízejí k využití inovativních biotechnologických přístupů v léčbě. Klíčový zvrát v léčbě a prognóze nemocných s Gaucherovou nemocí a nemocných s deficitem kyselé sfingomyelinázy (ASMD, dříve Niemann Pickova choroba) tak představuje náhradní enzymová léčba (ERT enzyme replacement therapy). Rekombinantní analog lidského enzymu beta-glukocerebrosidázy (imigluceráza, velagluceráza, taligluceráza) je používán v léčbě Gaucherovy nemoci od roku 1991, pro léčbu nemocných s ASMD byla recentně schválena olipundáza alfa (rekombinantní lidská kyselá sfingomyelináza) (11). Zatímco léčba imiglucerázou a velaglucerázou je u vybraných nemocných s Gaucherovou chorobou hrazena, olipundáza v ČR hrazena zatím není.

Inhalačně podávaný růstový faktor molgramostim (stimulační růstový faktor pro granulocyty a monocyty, GM-CSF) je potenciálně využitelný v terapii pacientů s autoimunitně podmíněnou plicní alveolární proteinózou (PAP) (12, 13). Navzdory pozornosti, která je autoimunitní PAP věnována, zůstává toto onemocnění vzhledem

k nedostupnosti vyšetření přítomnosti protilátek proti GM-CSF v krvi v ČR obtížně diagnostikovatelné, navíc léčivo není v ČR dostupné. Léčebný efekt mepolizumabu u nemocných s eozinofilním astmatem, hypereozinofilním syndromem nebo u pacientů s eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou vedl k jeho použití v léčbě u pacientů s relabující chronickou eozinofilní pneumonií. Dostupná data mají v tuto chvíli ale kazuistický charakter, pozorování byla prováděna na velmi malém souboru pacientů (14).

## Závěr

Cílem sdělení není přinést soupis klinických studií, které nevedly k registraci žádného biologika pro léčbu jakéhokoliv intersticiálního plicního procesu, ale naopak poukázat na to, že dat prokazujících benefit pro široké spektrum pacientů máme k dispozici málo. Jakkoliv přelomová může být biologická léčba například v terapii systémových chorob pojiva, její použití v léčbě intersticiálního plicního postižení má svoje úskalí, není v této indikaci paušálně hrazena a její podání musí být v individuálním případě dobře zdůvodněno.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno grantem MZČR – Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol RVO FN Motol 00064203. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. Plichta J, Kuna P, Panek M. Biologic drugs in the treatment of chronic inflammatory pulmonary diseases: recent developments and future perspectives. *Front Immunol* 2023;14:1207641.
2. Karampitsakos T, Vraika A, Bouros D, et al. Biologic Treatments in Interstitial Lung Diseases. *Front Med (Lausanne)* 2019;6:41.
3. Harrington R, Harkins P, Conway R. Targeted Therapy in Rheumatoid-Arthritis-Related Interstitial Lung Disease. *J Clin Med* 2023;12(20):6657.
4. Mendoza FA, Allawh T, Jimenez SA. Pharmacological treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: an updated review and current approach to patient care. *Clin Exp Rheumatol* 2023;41(8):1704-1712.
5. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Wagner B, Zucchetto M, Raghu G, Martinez FJ, Goldin J, Siegel J, Denton CP. Long-Term Safety and Efficacy of Tocilizumab in Early Systemic Sclerosis-Interstitial Lung Disease: Open-Label Extension of a Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(6):674-684.
6. Kamenova A, Tzouveleakis A, Margaritopoulos GA. Recent advances in the treatment of systemic sclerosis associated interstitial lung disease. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1155771.
7. Xu L, Wang F, Luo F. Rituximab for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:1019915.
8. Hallowell RW, Danoff SK. Diagnosis and Management of Myositis-Associated Lung Disease. *Chest* 2023;163(6):1476-1491.
9. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2021;58(6):2004079.
10. Vorselaars ADM, Culver DA. Hit-hard and early versus step-up treatment in severe sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2022;28(5):461-467.
11. Borie R, Crestani B, Guyard A, Lidove O. Interstitial lung disease in lysosomal storage disorders. *Eur Respir Rev* 2021;30(160):200363.
12. Trapnell BC, Inoue Y, Bonella F, et al. IMPALA Trial Investigators. Inhaled Molgramostim Therapy in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med* 2020;383(17):1635-1644.
13. Bonella F, Manali ED, Papiris SA. Will inhalational GM-CSF replace whole lung lavage as a treatment for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis? Many pole positions, not yet the final winner. *Eur Respir J* 2024;63:2301982.
14. Asano K, Suzuki Y, Tanaka J, et al. Treatments of refractory eosinophilic lung diseases with biologics. *Allergol Int* 2023;72(1):31-40.