

Novinky v biologické léčbě bronchiálního astmatu

MUDr. Beáta Hutýrová, Ph.D.

Oddělení alergologie a klinické imunologie, Fakultní nemocnice Olomouc

Ústav imunologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

Bronchiální astma je heterogenní onemocnění s řadou různých fenotypů a endotypů, které vyžadují odlišný přístup k léčbě zejména u těžkých perzistujících forem refrakterních na standardní terapii. Těžké refrakterní astma představuje závažný zdravotní problém s vysokou morbiditou, mortalitou nemocných a značnou ekonomickou zátěží pro společnost.

Významným pokrokem v terapii těžkého astmatu v posledních letech bylo zavedení biologické léčby cílené na alergické a nealergické eozinofilní astma. V běžné praxi jsou používány monoklonální protilátky proti imunoglobulinu E, interleukinu-5 a nejnověji se zavádí léčba blokující účinky interleukinu-4 a 13. Ostatní možnosti terapie jsou zatím ve fázi výzkumu, přičemž největším problémem zůstává léčba těžkého non-eozinofilního astmatu.

Klíčová slova: těžké bronchiální astma, biologická léčba, anti-IgE, anti-IL-5, anti-IL-4/IL-13.

Advances in biological treatment for severe asthma

Bronchial asthma is a heterogeneous disease with a range of phenotypes and endotypes, which require a different therapeutic approach, especially in the case of severe forms of asthma that are refractory to standard therapy. Severe refractory asthma represents a serious problem with high morbidity and mortality of patients, and as a considerable health care burden.

Introduction of biological therapy, which targets allergic and non-allergic eosinophilic asthma, represents a significant progress in the treatment of severe asthma. Monoclonal antibodies are already used in common practise against immunoglobulin E and interleukin-5, and more recently, monoclonal antibodies that target interleukin-4 and 13 have been introduced into the treatment of severe eosinophilic asthma. Other forms of biological therapy are in various stages of clinical development, whereas the treatment of severe non-eosinophilic asthma still remains the greatest therapeutic problem.

Key words: severe asthma, biological treatment, anti-IgE, anti-IL-5, anti-IL-4/IL-13.

Úvod

Bronchiální astma je heterogenní onemocnění charakterizované chronickým zánětem dýchacích cest, bronchiální hyperreaktivitou a variabilní obstrukcí dýchacích cest (1). V posledních dekádách došlo k výraznému pokroku v léčbě lehkého až středně těžkého perzistujícího astmatu se signifikantním zlepšením prognózy pacientů. Avšak těžké astma refrakterní na standardní léčbu zůstává významným zdravotním problémem s vysokou morbiditou, mortalitou nemocných a značnou ekonomickou

kou zátěží pro společnost (2). Přibližně 5–10 % z celkové populace astmatiků má těžké astma, které je definováno jako astma vyžadující léčbu vysokými dávkami inhalačních kortikoidů (IKS) v kombinaci s dalším preventivním antiastmatikem (dlouhodobě působící β_2 -mimetika (LABA), antileukotrieny, teofyliny) a/nebo systémovou kortikoterapií (SKS), aby se zabránilo tomu, že astma bude „nekontrolované“, nebo zůstává „nekontrolované“ i přes tuto terapii (3).

Pro skupinu pacientů s nejtěžším průběhem astmatu se používá i termín problematické těž-

ké astma (PTA). Do této skupiny patří pacienti s obtížně léčitelným astmatem (OLA) a těžkým refrakterním astmatem (TRA) (4). Pod pojmem OLA v současnosti rozumíme astma, u kterého příčinou nedostatečné kontroly jsou neléčené komorbidity, nízká adherence k léčbě, trvající expozice alergenům a/nebo profesním noxám, kouření atd. (4). Nejzávažnější formou astmatu je TRA, u kterého důvodem nedosažení kontroly je tíže samotného patologického procesu nemoci (4).

Astma je komplexní onemocnění s řadou variant s odlišným patofyziologickým podkladem

Tab. 1. Biologická léčiva schválená pro léčbu těžkého bronchiálního astmatu^{5,12}

Léčivo	Cíl	Dávka	Věk	Indikační kritéria
Omalizumab	IgE	75–600 mg s.c. à 2–4 týdny	≥ 6 let	těžké alergické astma přecitlivělost na pereniální inhalační alergen ≥ 2 těžké exacerbace/poslední rok hladina IgE 30–1500 IU/ml nebo dlouhodobá systémová kortikoterapie
Mepolizumab	IL-5	100 mg s.c. à 4 týdny	≥ 6 let	těžké eozinofilní astma hladina eozinofilů v periferní krvi ≥ 300/μl ≥ 4 těžké exacerbace/poslední rok a/nebo systémová kortikoterapie ≥ 6 měsíců/poslední rok
Reslizumab	IL-5	3 mg/kg i.v. à 4 týdny	≥ 18 let	těžké eozinofilní astma hladina eozinofilů v periferní krvi ≥ 400/μl ≥ 4 těžké exacerbace/poslední rok a/nebo systémová kortikoterapie ≥ 6 měsíců/poslední rok
Benralizumab	IL-5R	30 mg s.c. první 3 dávky, dále 30 mg s.c. à 8 týdnů	≥ 12 let	těžké eozinofilní astma hladina eozinofilů v periferní krvi ≥ 300/μl ≥ 4 těžké exacerbace/poslední rok a/nebo systémová kortikoterapie ≥ 6 měsíců/poslední rok
Dupilumab	IL-4R	400–600 mg s.c. iniciálně, dále 200–300 mg s.c. à 2 týdny	≥ 12 let	těžké eozinofilní astma, kortikodependentní astma dosud nebyly stanoveny podmínky úhrady pro těžké astma

Zkratky: s.c. – subkutánně, i.v. – intravenózně, IgE – imunoglobulin E, IL – interleukin, R – receptor

(1). Na základě clusterových analýz byly definovány různé podskupiny pacientů s astmatem. Kromě klasifikace dle tíže a kontroly onemocnění je snaha o bližší stratifikaci pacientů pomocí určování fenotypů a endotypů astmatu. Fenotypizace/endotypizace nabývá na významu zejména u těžkého astmatu, kde standardní léčbou není možné dosáhnout kontroly nemoci, a proto se hledají nové možnosti terapie. V České republice je používána klasifikace dle národního doporučení, které dělí astma na tři základní fenotypy: 1. eozinofilní alergický, 2. eozinofilní nealergický, 3. non-eozinofilní (4).

Dle patofyziologického mechanismu byly dosud popsány dva základní endotypy astmatu – T2 (type 2)-high a T2-low astma. T2-high astma se vyznačuje přítomností tzv. zánětu typu 2 (eozinofilního), u kterého dochází k produkci interleukinů (IL)-4, IL-5 a IL-13, které vedou k aktivaci B-lymfocytů tvořících imunoglobulin (Ig) E, žírných buněk, bazofilních a eozinofilních granulocytů (5). Podle dominance buněk regulujících eozinofilní zánět u astmatu se rozděluje T2-high astma ještě na dvě podskupiny: 1. Th2-high astma regulované pomocnými Th2 lymfocyty (zpravidla alergické, eozinofilní), 2. ILC2-high astma řízené dominantně přirozenými lymfoidními buňkami ILC2 (zpravidla nealergické, eozinofilní) (6).

Eozinofilní fenotyp (T2-high) astmatu je přítomen přibližně u 50 % pacientů (7). K identifikaci eozinofilního astmatu se využívají biomarkery jako zvýšená hladina eozinofilů (Eo) ve sputu a krvi, zvýšená koncentrace oxidu dusnatého ve vydechovaném vzduchu (FENO), eozinofilní kationický

protein (ECP), periostin a další. Biomarkerem alergického eozinofilního astmatu je hladina IgE (8).

U T2-low astmatu se uplatňují jiné zánětlivé buňky a mediátory. T2-low astma se může manifestovat zvýšením neutrofilů nebo paucigranulocytárním profilem s normální hladinou eozinofilů a neutrofilů ve sputu a dýchacích cestách. U neutrofilního zánětu mezi klíčové mediátory patří IL-8, IL-17 a IL-23 (9). Tento typ astmatu na rozdíl od T2-high nereaguje na kortikosteroidní terapii.

Největší úspěchy byly zaznamenány v léčbě T2-high astmatu, u kterého je už v rutinní praxi k dispozici biologická léčba zaměřená proti IgE, IL-5, receptoru proti IL-5 a společné podjednotce receptoru pro IL-4 a IL-13. Nicméně probíhají četné studie s novými léčivy zaměřenými nejenom na T2-high astma.

V České republice je péče o pacienty s nejkomplikovanějšími formami astmatu soustředěna na pracoviště Národního centra pro těžké astma (NTCA), která jediná mohou indikovat biologickou léčbu (10). Pro léčbu těžkého astmatu je v klinické praxi zatím schváleno pět monoklonálních protilátek (Tab. 1).

Biologická léčba schválená pro těžké astma cílená na T2 zánětlivou odpověď

Léčba cílená na IgE

První monoklonální protilátkou, která získala uplatnění v terapii těžkého alergického astmatu, byl omalizumab. Omalizumab je rekombinantní

humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která se selektivně váže na CH3 doménu volného sérového imunoglobulinu E (IgE) a tím zabráňuje jeho vazbě na vysokoafinitní receptor FcεR1 na buněčné membráně mastocytů, bazofilních granulocytů a buněk prezentujících antigen. Tato vazba vede k redukcí volného IgE, downregulaci FcεR1 na buněčné membráně klíčových zánětlivých buněk s následným přerušением alergické kaskády, prezentace antigenu T-lymfocytům, tvorby Th2 cytokinů a dalších mediátorů, snížením počtu eozinofilních granulocytů v periferní krvi i tkáních. Tyto mechanismy redukcí patologické alergické imunitní reakce a zánět (11).

Omalizumab je v České republice (ČR) dostupný od r. 2008 a je indikován u pacientů s těžkým alergickým refrakterním astmatem od 6 let věku, kteří mají v průběhu posledního roku dokumentované minimálně dvě těžké exacerbace astmatu (vyžadující léčbu SKS ≥ 3 dny) i přes léčbu vysokými dávkami IKS + LABA, nebo potřebují k uvedení astmatu pod kontrolu dlouhodobou léčbu SKS. U těchto pacientů musí být prokázána senzibilizace s klinicky relevantní alergií na celoroční inhalační alergen (12).

Omalizumab se podává subkutánně v dávce 75–1200 mg/měsíc. Dávka omalizumabu je závislá na sérové hladině celkového IgE a hmotnosti pacienta. Léčba omalizumabem signifikantně zlepšuje symptomy nemoci a kvalitu života pacientů, snižuje četnost exacerbací astmatu, hospitalizací pro astma a umožňuje redukcí dávky systémových i inhalačních kortikosteroidů (11).

Léčba cílená na IL-5

Mezi klíčové molekuly eozinofilního astmatu patří IL-5, který je důležitý pro vývoj, diferenciaci, aktivaci a přežívání eozinofilů ve tkáních. Inhibice IL-5 redukuje nejenom hladinu eozinofilů v krvi nebo sputu, ale má i kortikoid-šetřící efekt v léčbě astmatu (5). Pro terapii těžkého refrakterního eozinofilního astmatu byly dosud registrovány dvě monoklonální protilátky zaměřené proti IL-5 (mepolizumab a reslizumab) a monoklonální protilátka proti podjednotce α receptoru pro IL-5 (benralizumab). Léčba anti-IL-5 monoklonálními protilátkami je v ČR hrazena u pacientů s těžkým refrakterním astmatem s prokázanou periferní eozinofilii ($\geq 300/\mu\text{l}$ u mepolizumabu a benralizumabu; $\geq 400/\mu\text{l}$ u reslizumabu), u kterých se vyskytly ≥ 4 těžké exacerbace astmatu a/nebo užívali SKS ≥ 6 měsíců v posledním roce (12).

Mepolizumab je humanizovaná anti-IL-5 monoklonální protilátka (IgG1 kappa), která blokuje vazbu molekuly IL-5 na IL-5 receptorový komplex na buněčném povrchu eozinofilů (5, 11). V iniciálních studiích s mepolizumabem u neselektovaných pacientů s astmatem nebyl prokázán signifikantní klinický efekt mepolizumabu. Ve studiích zařazujících pouze pacienty s eozinofilním astmatem byl zjištěn významný vliv mepolizumabu na redukcí hladiny eozinofilů v krvi a sputu, snížení frekvence exacerbací, zlepšení kvality života pacientů a snížení spotřeby SKS, avšak bez statisticky významného vlivu na plicní funkce. Tento pozitivní klinický efekt byl prokázán u pacientů s počtem Eo v periferní krvi $\geq 150/\mu\text{l}$ a $1\times \geq 300/\mu\text{l}$ v posledním roce. Mepolizumab je podáván v dávce 100 mg subkutánně až 4 týdny (5, 6, 7, 13).

Reslizumab je také humanizovaná anti-IL-5 monoklonální protilátka (IgG4 kappa) neutralizující cirkulující IL-5. U pacientů s eozinofilním astmatem s hladinou Eo v periferní krvi $\geq 400/\mu\text{l}$ léčených reslizumabem bylo zjištěno signifikantní snížení hladin eozinofilů v krvi a sputu, snížení počtu exacerbací astmatu a zlepšení plicních funkcí. Zlepšení kvality života a plicních funkcí bylo výraznější u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem a komitantní chronickou rinosinuitidou s nazální polypózou. Reslizumab se podává intravenózně v dávce 3 mg/kg hmotnosti až 4 týdny (5, 6, 7, 14).

Benralizumab je humanizovaná, afukosylovaná monoklonální protilátka (IgG1 kappa), která se váže na α podjednotku receptoru pro IL-5 (IL-5R α) a indukuje destrukci bazofilů a eozinofilů mechanismem buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách. Dochází k depleci eozinofilů a eozinofilních prekurzorů v dýchacích cestách, periferní krvi i kostní dřeni již do 24 hodin po prvním podání léčiva (5, 15). Ve studiích byl prokázán efekt benralizumabu na snížení frekvence exacerbací astmatu bez ohledu na počáteční počet Eo v periferní krvi, avšak vyšší hodnoty Eo $\geq 300/\mu\text{l}$ predikovaly lepší léčebnou odpověď (16, 17). U pacientů s hladinou Eo $\geq 300/\mu\text{l}$ bylo zjištěno i signifikantní zlepšení plicních funkcí (17). Další studie prokázala, že pacienti na trvalé SKS s hladinou Eo $\geq 150/\mu\text{l}$, kteří byli léčeni benralizumabem, mohli redukovat dávku SKS až o 75% (18). Benralizumab se podává subkutánně první 3 dávky 30 mg až 4 týdny, následně 30 mg až 8 týdnů.

Léčba cílená na IL-4 a IL-13

IL-4 a IL-13 jsou cytokiny produkované Th2 buňkami, které jsou důležitými mediátory Th2 zánětlivé odpovědi. Aktivují Th2 buňky, u B lymfocytů indukují izotypový přesmyk na tvorbu IgE, stimuluje kontraktilitu hladkého svalstva a zvýšenou tvorbu hlenu v dýchacích cestách (9). Epiteliální buňky dýchacích cest uvolňují po stimulaci IL-13 molekuly periostinu a dipeptidyl peptidázy-4 (DPP-4), které se jeví být vhodným biomarkerem predikujícím potenciální efekt anti-IL-13 léčby. IL-4 a IL-13 sdílejí část heterodimerického receptorového komplexu IL-4R α (5, 8).

Dupilumab je humánní monoklonální protilátka (IgG4), která se váže na receptorovou podjednotku IL-4R α a blokuje signalizaci IL-4 a IL-13. Dupilumab byl schválen FDA (Food and Drug Administration) a EMA (European Medicines Agency) pro těžké astma, které je eozinofilní nebo kortikodependentní. V ČR je dupilumab schválen pro léčbu atopické dermatitidy a těžkého astmatu, avšak pro těžké astma dosud nebyly stanoveny podmínky úhrady. Ve studiích byl prokázán významný vliv dupilumabu na redukcí exacerbací astmatu nezávisle na biomarkerech T2 zánětu, nicméně u pacientů s hladinou Eo $\geq 300/\mu\text{l}$ v krvi

nebo zvýšenou hodnotou FENO ≥ 25 ppb byl tento efekt výraznější. U pacientů léčených dlouhodobou terapií SKS bylo zaznamenáno signifikantní snížení dávky nebo vysazení SKS (5, 19, 20).

Biologická léčba pro těžké astma ve stadiu výzkumu

V současnosti probíhají nadějně studie zaměřené na další cíle u těžkého astmatu. Jsou to zejména cytokiny produkované epitelem dýchacích cest – TSLP (thymic stromal lymphopoietin), IL-25 a IL-33, které vedou k aktivaci T2 zánětlivé odpovědi. Tezepelumab (monoklonální protilátka proti TSLP) snižuje počet exacerbací astmatu, hladinu biomarkerů T2 zánětu a zvyšuje plicní funkce. Pokles počtu exacerbací byl pozorován nezávisle na hladině Eo v periferní krvi, což může znamenat, že tezepelumab bude účinný i u pacientů s non-eozinofilním astmatem (2, 5, 21). Dalším cílem biologické léčby je prostaglandin D2 (PGD2), který je produkován aktivovanými žírnými buňkami při alergické reakci. V terapii astmatu se zkoušejí antagonisté CRTH2 jako léčba blokující Th2 imunitní odpověď (2, 5, 22).

U T2-low astmatu se zkouší léčiva blokující cytokiny z rodiny IL-17 nebo CXCR2 receptor, které jsou důležité pro rozvoj neutrofilního zánětu. U tohoto typu astmatu však zatím nebyly dosažené jednoznačné pozitivní výsledky (2, 21).

Závěr

Bronchiální astma je heterogenní onemocnění s řadou různých fenotypů a endotypů, které vyžadují odlišný přístup k léčbě zejména u těžkých refrakterních forem rezistentních na standardní terapii. Nejvýznamnější pokroky byly zaznamenány v terapii alergického i nealergického eozinofilního astmatu, u kterého jsou již v běžné praxi dostupná biologická léčiva cílená na molekuly IgE, IL-5 a nejnověji i IL-4/IL-13. Ostatní možnosti terapie jsou zatím ve fázi výzkumu, přičemž největším problémem zůstává léčba těžkého non-eozinofilního astmatu.

Grantová podpora:

MZ ČR – RVO (FNOI, 00098892).

LITERATURA

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2019 Updated). Dostupný z WWW <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> Cit. 2019-08-05.

2. Corren J. New Targeted Therapies for Uncontrolled Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 1394–1403.

3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe

asthma. Eur Respir J 2014; 43: 343–373.

4. Teřl M, Čáp P, Dvořáková R, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Semily: GEUM 2015; 23 s.

5. Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M. Bio-

logics for Severe Asthma: Treatment-Specific Effects Are Important in Choosing a Specific Agent. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 1379–1392.

6. Novosad J, Krčmová I. Biologická léčba eozinofilních fenotypů těžkého bronchiálního astmatu. *Stud Pneumol Phthi-seol* 2018; 78(4): 122–133.

7. Fajt ML, Wenzel SE. Development of New Therapies for Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9(1): 3–14.

8. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: state of the art. *Asthma Research and Practise* 2018; 4: 10.

9. Stokes JR, Casale TB. Characterization of asthma endotypes: implications for therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117(2): 121–125.

10. Sedlák V, Chlumský J, Teřl M et al. Doporučený postup pro léčbu obtížně léčitelného bronchiálního astmatu. Dostupný z WWW <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>. Cit. 2019-11-10.

11. Mitchell PD, El-Gammal AI, O'Byrne PM. Emerging monoclonal antibodies as targeted innovative therapeutic approaches to asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99(1): 38–48.

12. Státní ústav pro kontrolu léčiv – online dokumenty. Dostupný z WWW <http://www.sukl.cz/modules/medication> Cit. 2019-08-15.

13. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–659.

14. Castro M, Malthur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1125–1132.

15. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2 b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014; 2(11): 879–890.

16. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115–2127.

17. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with se-

vere, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2128–2141.

18. 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: 2448–2458.

19. Wenzel S, Ford L, Pearlman D et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368(26): 2455–2466.

20. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2 b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388(10039): 31–44.

21. Zhu L, Ciccio CE, Casale TB. Potential new targets off drug development in severe asthma. *World Allergy Organization Journal* 2018; 11: 30.

22. Nair P, Gaga M, Zervas E, et al. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1097–1103.