

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 projevovala 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 blokování „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 à 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 biologiky 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 produkován 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 neprokázaly 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