

## 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 hypereozinofilii 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 diskusi, 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 jediný 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 fenotypch 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. Strizl 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](http://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.