

Úvod

Alergická onemocnění jsou nazývána epidemií 21. století. Odhadem trpí některou z forem alergie 20–40 % světové populace. Podle údajů Světové alergologické společnosti při Světové zdravotnické organizaci se jedná o 1 z 5 lidí. Tato onemocnění zasahují do každodenního života, omezují běžné denní aktivity a často také snižují možnost společenského uplatnění. Zároveň představují významnou ekonomickou zátěž – jedná se o chronické onemocnění, může být podkladem pracovních/školních absencí a v neposlední řadě těžké formy vyžadující komplexní terapii představují významné náklady pro plátce zdravotní péče. Většina pacientů našťastí vystačí s konvenčními terapeutickými postupy. Indikujeme antihistaminika, kortikosteroidy v lokálních i systémově podávaných přípravcích, antileukotrieny, či kauzální terapii ve formě alergenové imunoterapie. V případě těžkých refrakterních forem alergických onemocnění však taková léčba nedostačuje (1).

Alergická onemocnění mohou mít různorodé fenotypové projevy, ale jejich základem je rozvoj neadekvátně vystupňovaného zánětu 2. typu. Th2-mediovaný (type 2) zánět je charakterizován dominancí Th2 lymfocytů a vrozených lymfoidních buněk typu 2 (ILC2), které produkují typické cytokiny IL-4, IL-5 a IL-13. Tyto cytokiny hrají zásadní roli v izotypovém přesmyku B lymfocytů směrem k produkci IgE, v diferenciaci Th2 buněk a v regulaci funkce epitelální bariéry. IL-5 je klíčovým faktorem pro proliferaci, maturaci, aktivaci a přežívání eozinofilů v kostní dřeni i periferních tkáních. Významnou roli v iniciaci a amplifikaci type 2 zánětu hrají také epitelální „alarminy“ – thymický stromální lymfopoetin (TSLP), IL-33 a IL-25 – které aktivují ILC2 a podporují Th2 polarizaci v časných fázích imunitní odpovědi. Výsledkem je perzistující eozinofilní zánět, zvýšená produkce IgE, remodelace tkání a porucha bariérových funkcí, které se klinicky manifestují jako alergická rýma, astma, atopická dermatitida či chronická rinosinitida s nosní polypózou (2, 3).

Právě díky poznání patofyziologického podkladu chorob mohla začít vznikat i cílená terapie alergických onemocnění. Nejrychlejší vývoj byl na poli biologické terapie těžkého bronchiálního astmatu i s ohledem na jeho závažné dopady na život pacientů a mortalitu onemocnění.

V současné biologické terapii alergických onemocnění se často používá rozlišení na tzv. „downstream“ a „upstream“ terapeutické cíle. Downstream biologika zasahují mediátory, které se uplatňují v pozdějších fázích zánětlivé kaskády (např. IgE nebo IL-5). Naproti tomu upstream terapie cílí na mediátory stojící na začátku zánětlivé odpovědi, typicky epitelální alarminy (např. TSLP), které aktivují více imunologických drah současně.

V současné době jsou v klinické praxi dostupná biologika cílená na IgE, IL-5/IL-5R, IL-4/IL-13 a thymický stromální lymfopoetin (TSLP).

Adekvátně indikovaná biologická terapie vede k významnému snížení počtu vzplanutí alergických stavů, umožňuje redukci systémové kortikoterapie a zlepšuje dlouhodobou kontrolu onemocnění u pečlivě vybraných pacientů. Tento posun směrem k personalizované, na podkladě biomarkerů řízené terapii představuje paralelu k vývoji cílené léčby v onkologii a dalších oborech a podtrhuje význam správné stratifikace pacientů na základě endotypu onemocnění (4, 5).

V současné době se při rozhodování o biologické léčbě uplatňuje koncept tzv. endotypů astmatu. Endotyp představuje podtyp onemocnění definovaný specifickým patofyziologickým mechanismem.

V případě astmatu se nejčastěji rozlišuje T2-high endotyp charakterizovaný přítomností type 2 zánětu (eozinofilie, zvýšené FeNO, alergická senzibilizace) a T2-low endotyp, u kterého tyto známky chybí.

Cílem tohoto přehledového článku je shrnout současné možnosti biologické léčby alergických onemocnění a přiblížit jejich klinický význam pro internisty a další lékaře, kteří se setkávají s pacienty s těžkými formami těchto chorob.

Přehled biologické terapie alergických onemocnění dostupné v České republice

Omalizumab (anti-IgE)

Omalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka cílená proti volnému IgE, která předchází jeho vazbě na vysokoafinitní FcεR1 receptory na žírných buňkách, bazofilech a antigen-prezentujících buňkách. Tím dochází ke snížení aktivace cílových buněk, sekundárnímu snížení exprese FcεR1 na jejich povrchu a ke snížení alergické zánětlivé odpovědi. Omalizumab představuje první biologickou léčbu zavedenou do terapie těžkého alergického astmatu a má rovněž indikaci v léčbě chronické spontánní kopřivky a chronické rinosinuitidy s nosní polypózou.

Indikace v případě bronchiálního astmatu je založena na prokázané IgE-mediované senzibilizaci na celoroční inhalační alergen, hladině celkového IgE v indikačním rozmezí a klinickém obrazu těžkého alergického astmatu s nedostatečnou kontrolou navzdory maximální standardní terapii. Dávka se odvíjí od vstupní hladiny IgE protilátek a hmotnosti pacienta. Podává se subkutánní injekcí co 4 týdny. Dlouhodobá data potvrzují stabilní účinnost v redukci exacerbací a příznivý bezpečnostní profil. V současnosti je v případě těžkého bronchiálního astmatu terapie kontinuální. Zkušenosti s ukončením terapie a přetrváváním jejího účinku jsou omezené (4, 6). V případě chronické spontánní urtikárie je omalizumab indikován v případě selhání první linie léčby druhogeneračními antihistaminiky, a to po dobu 6 měsíců v případě dobré odpovědi na iniciační dávku. Zde není rozhodující vstupní hodnota IgE protilátek ani hmotnost pacienta. Podávána je jednotná dávka 300 mg co 4 týdny (4).

Mepolizumab (anti-IL-5)

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka neutralizující volný IL-5, čímž snižuje proliferaci, maturaci a přežívání eozinofilů. Je indikován zejména u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem s opakovanými exacerbacemi a zvýšenou periferní eozinofilií. Další indikací je eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA), chronická rinosinitida s nosní polypózou a hypereozinofilní syndrom. Jednotlivé indikace se liší dávkovacím schématem. Úhradu ze zdravotního pojištění za splnění daných podmínek má mepolizumab v indikaci těžkého eozinofilního astmatu. Další indikace jsou hrazeny v rámci § 16 Zákona o zdravotním pojištění.

Klinické studie u těžkého astmatu a data z běžné klinické praxe mimo prostředí kontrolovaných studií potvrzují významné snížení exacerbací, zlepšení kontroly astmatu a možnost redukce systémové kortikoterapie. Mepolizumab je obecně dobře tolerován a má příznivý dlouhodobý bezpečnostní profil. V případě těžkého eozinofilního astmatu je podávána jednotná dávka 100 mg co 4 týdny formou sub-