



FAKULTNÍ NEMOCNICE®
OLOMOUC

Biologická léčba astmatu

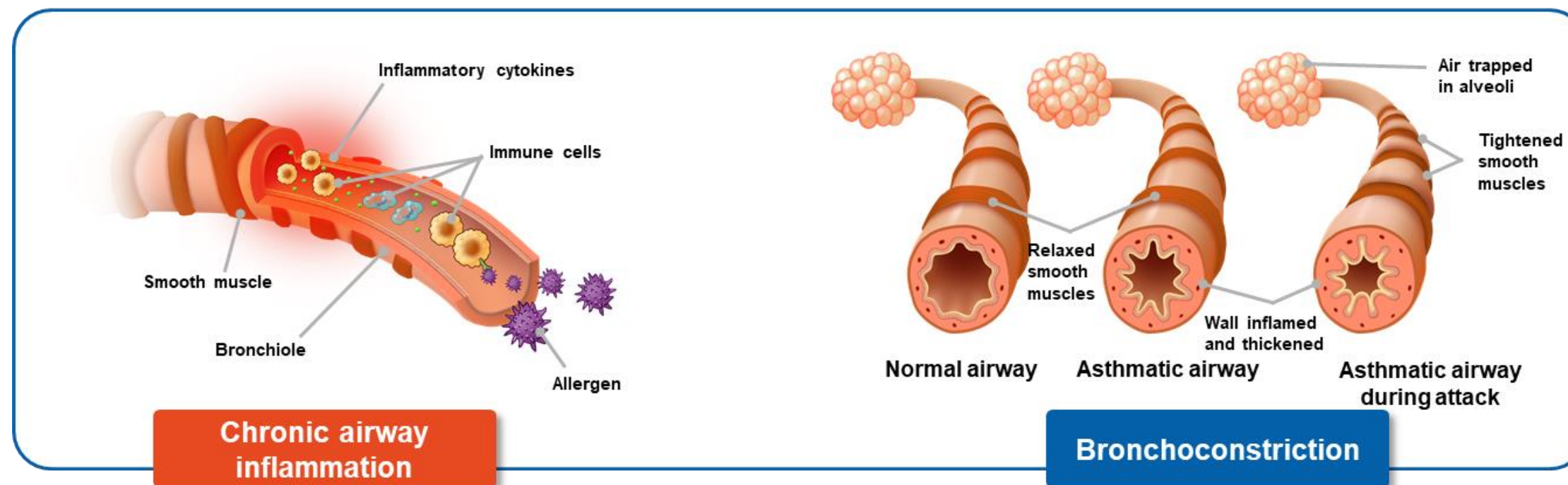
Beáta Hutýrová

Oddělení alergologie a klinické imunologie, Fakultní nemocnice Olomouc
Ústav imunologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc

Setkání mladých pneumologů a alergologů, Olomouc 16.-18.6.2022

Asthma bronchiale

- heterogenní onemocnění charakterizované chronickým zánětem dýchacích cest
- dělení na fenotypy a endotypy - význam u těžkých forem onemocnění

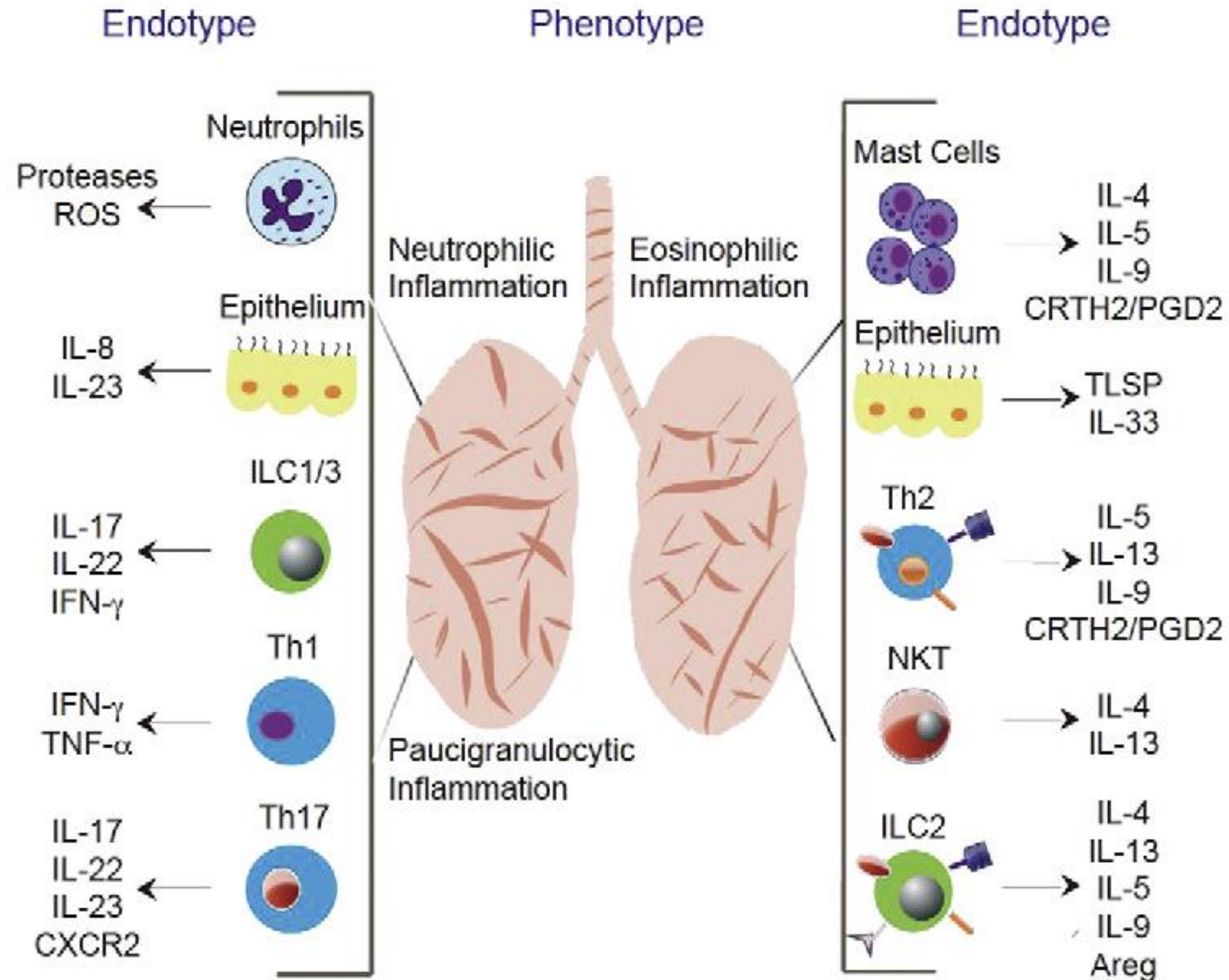


Brusselle GG, Koppelman GH. N Engl J Med. 2022; 386(2):157-171.

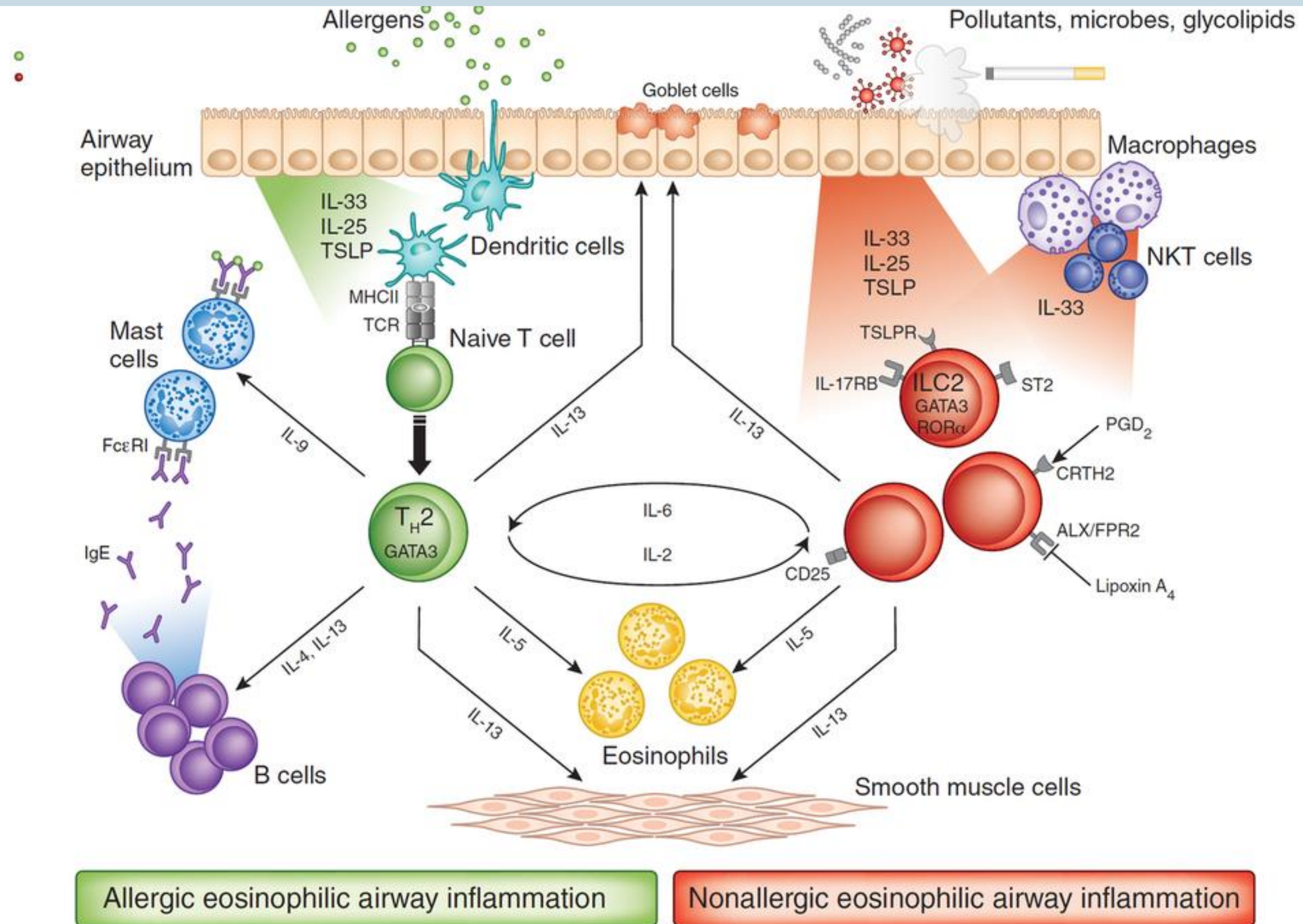
Endotypy astmatu

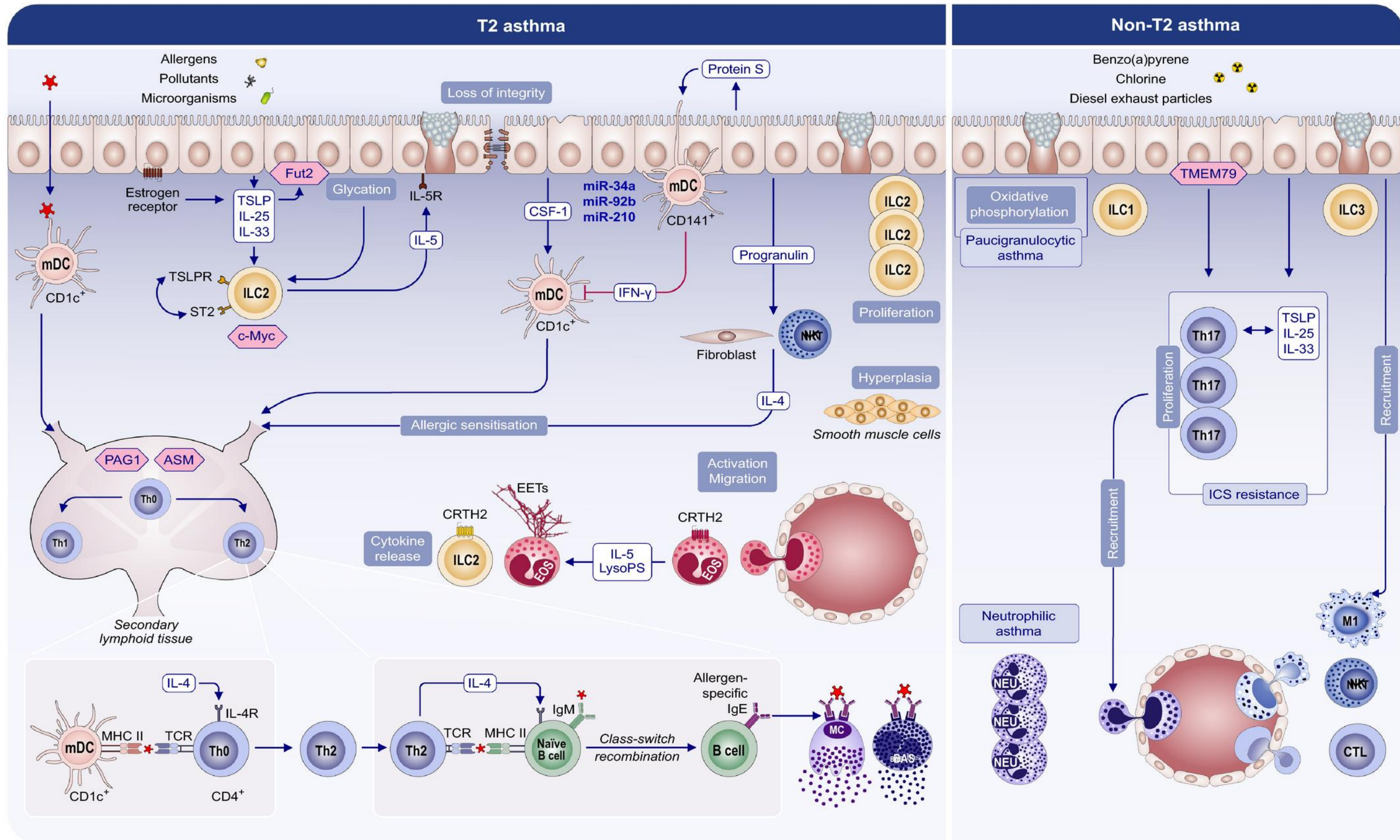
T2 Low Asthma

T2 High Asthma



T2 (T2-high) asthma





Fenotypy astmatu

(Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu 2015)

Doporučený postup
diagnostiky a léčby
bronchiálního astmatu



Astma

T2-high

T2-low

eozinofilní
alergické

(IgE mediované,
Th2-high)

dominujícím znakem je
alergie

eozinofilní
nealergické

(non-IgE mediované,
ILC2-high)

přítomnost významné
eozinofilie bez alergie

non-eozinofilní,
nealergické

(neutrofilní,
paucigranulocytární)

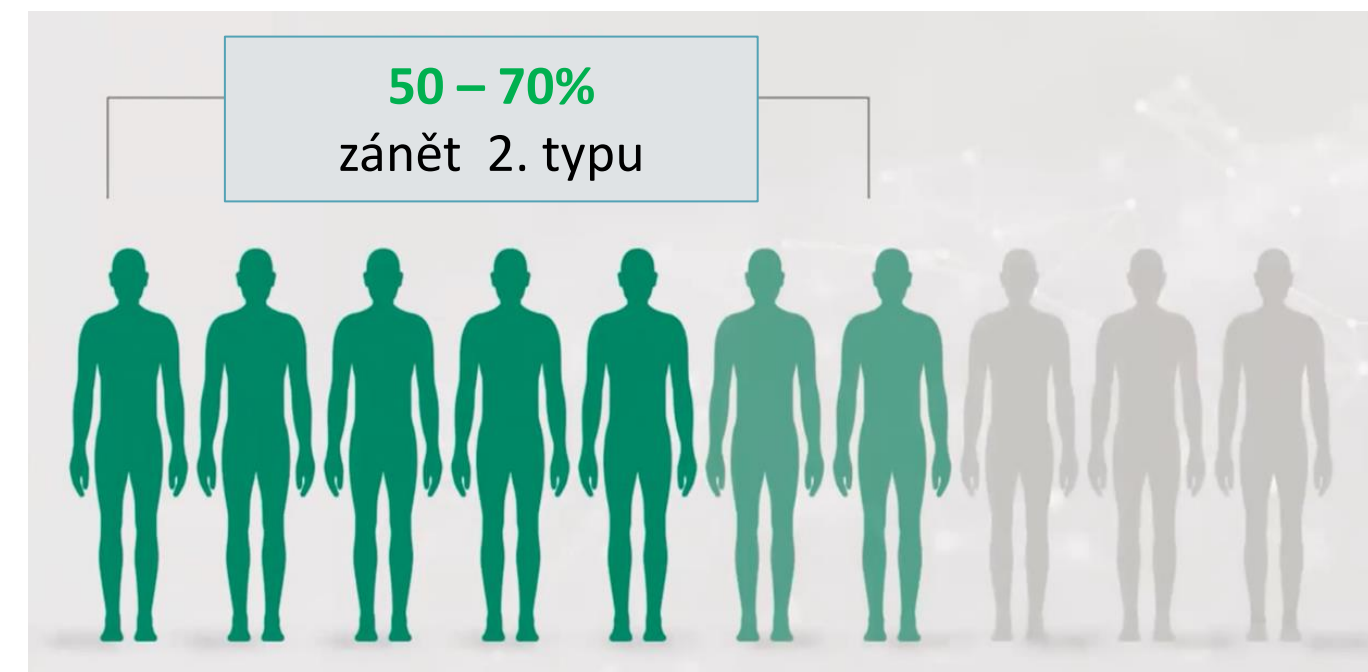
nepřítomnost alergie,
eozinofilního zánětu

Těžké astma

- astma, které je nekontrolované přes terapii vysokými dávkami IKS + LABA (nebo jiné přídatné léčby) nebo vyžaduje léčbu vysokými dávkami IKS + LABA, aby bylo pod kontrolou.
- cca 5-10% dospělých a 2,5% dětských astmatiků

Těžké refrakterní astma (cca 2-5%)

- nejzávažnější formy onemocnění s těžkými exacerbacemi a rezistencí k léčbě, nemožností dosáhnout kontroly z důvodu primární rezistence patologického procesu vůči terapii

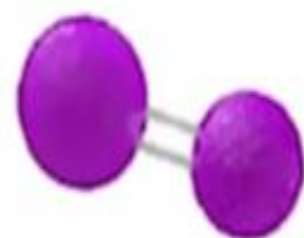


Chung, Eur Resp J 2014. Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Updated 2022. <https://ginasthma.org/gina-reports/>

Těžké astma – hodnocení fenotypu



Eo v periferní krvi
 $\geq 150/\mu\text{l}$



FENO
 ≥ 20 ppb



Eo ve sputu
 $\geq 2\%$



Alergické
astma

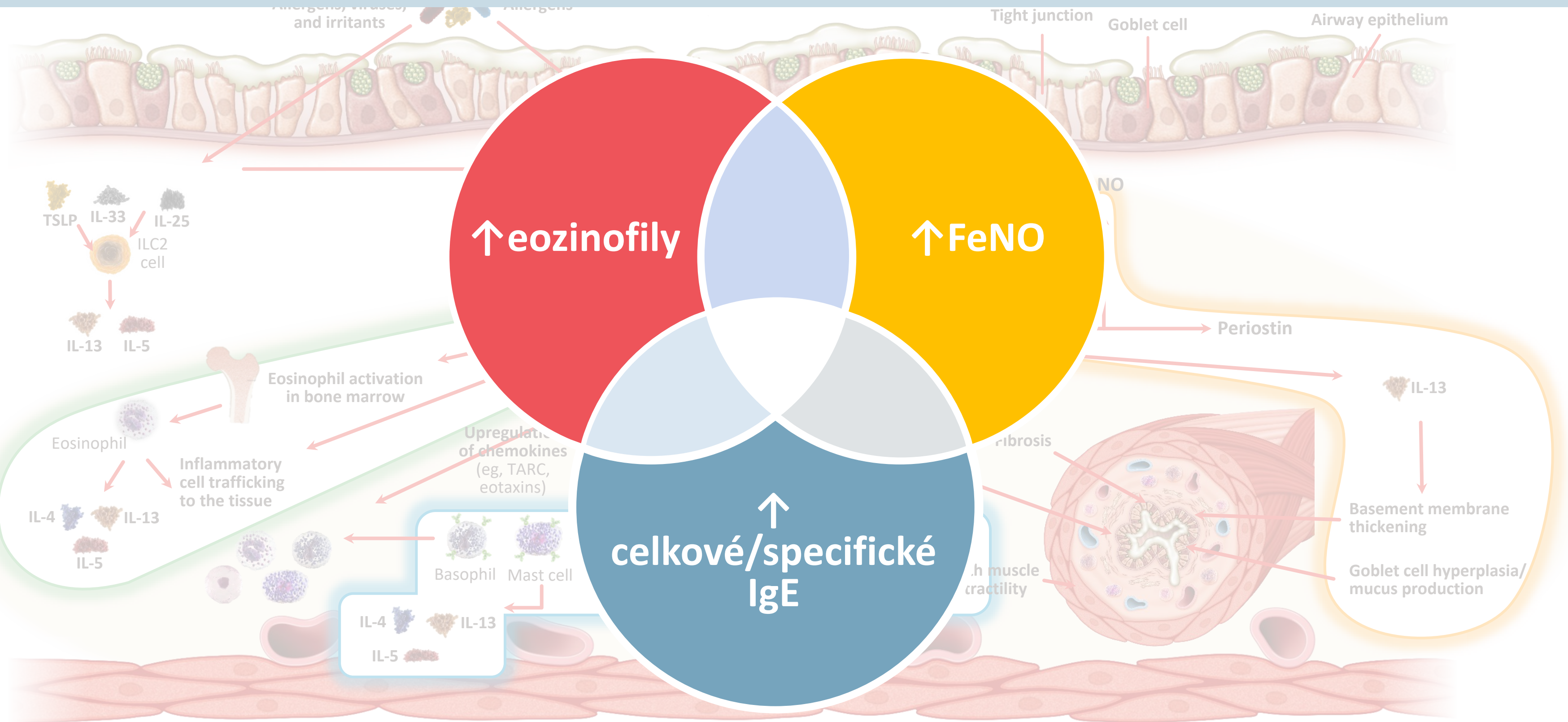


potřeba
udržovací
terapie OKS

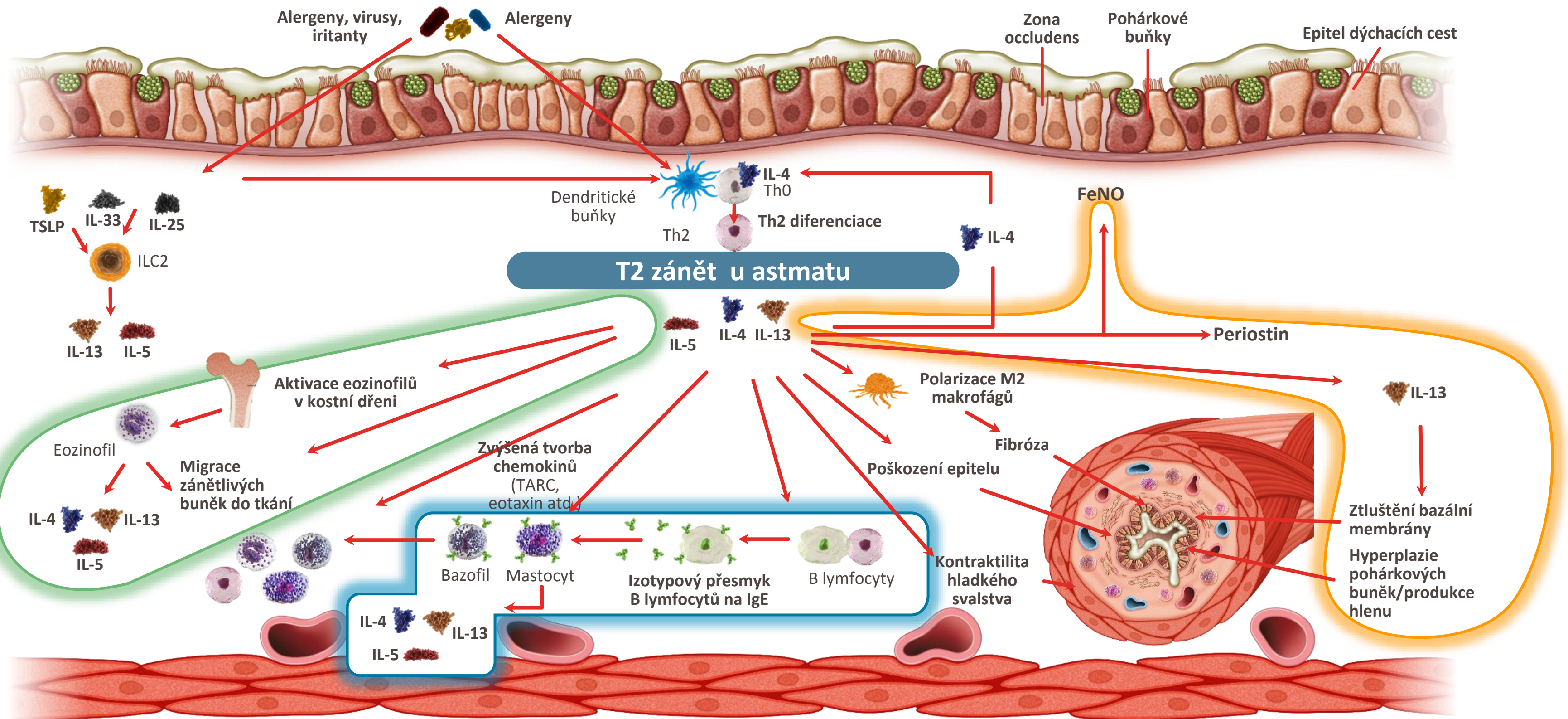
- biomarkery T2 zánětu mohou být suprimovány systémovou kortikoterapií nebo vysokými dávkami IKS
- opakovat vyšetření Eo v periferní krvi a FENO min. 3x, min. 1-2 týdny po ukončení SKS nebo na nejnižší možné dávce SKS
- vyšetření Eo v periferní krvi při exacerbaci!!!

Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Updated 2022. <https://ginasthma.org/gina-reports/>

Eozinofily, FENO a IgE jsou klíčové biomarkery T2 zánětu

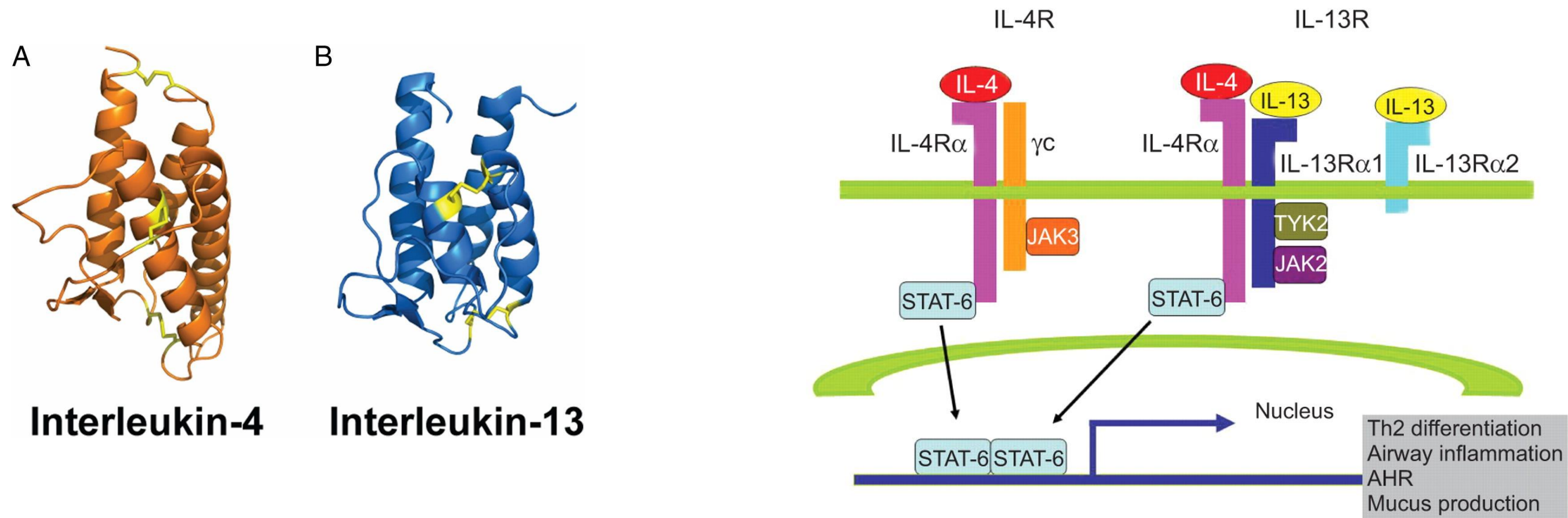


...řízené cytokiny IL-4, IL-5 a IL-13



Interleukin-4 a interleukin-13

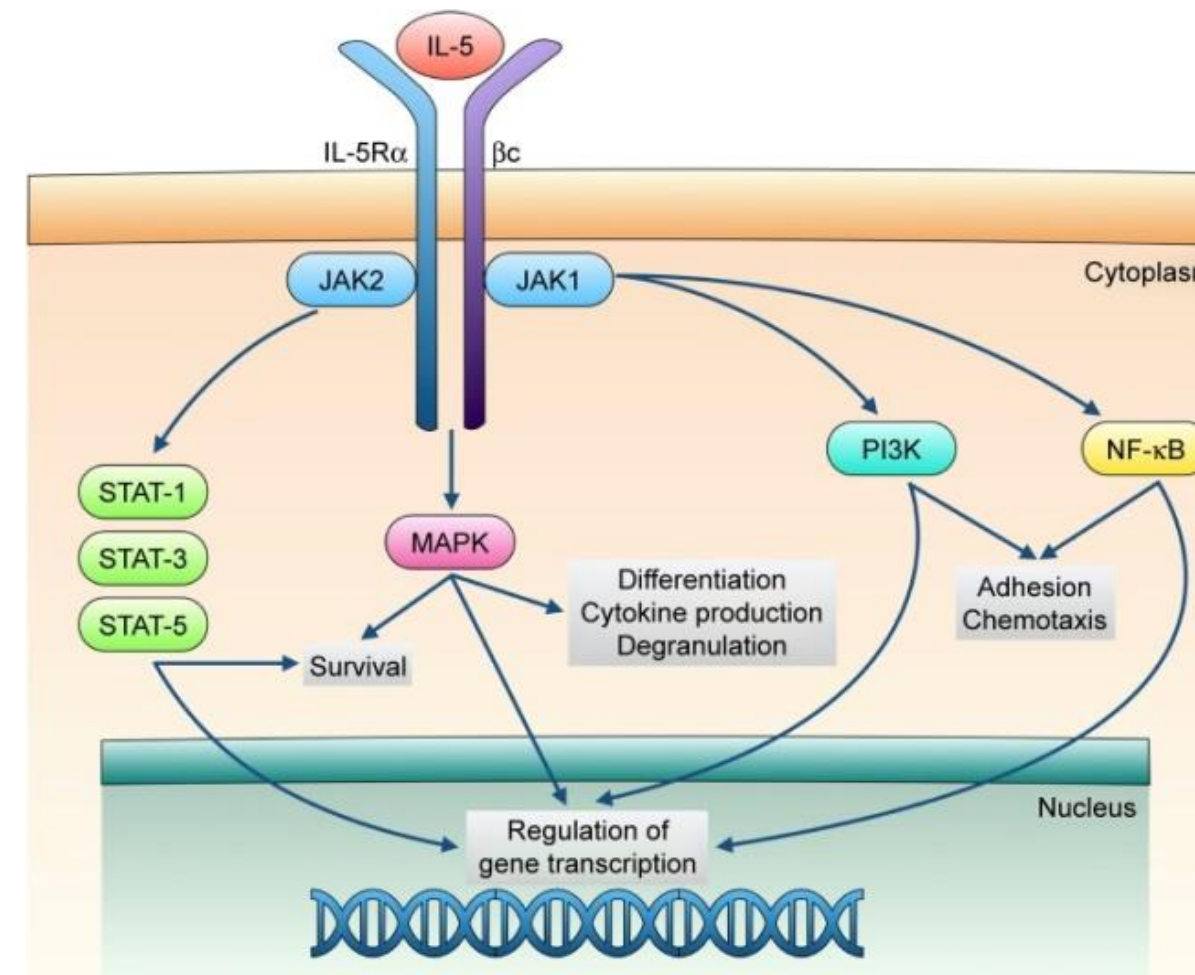
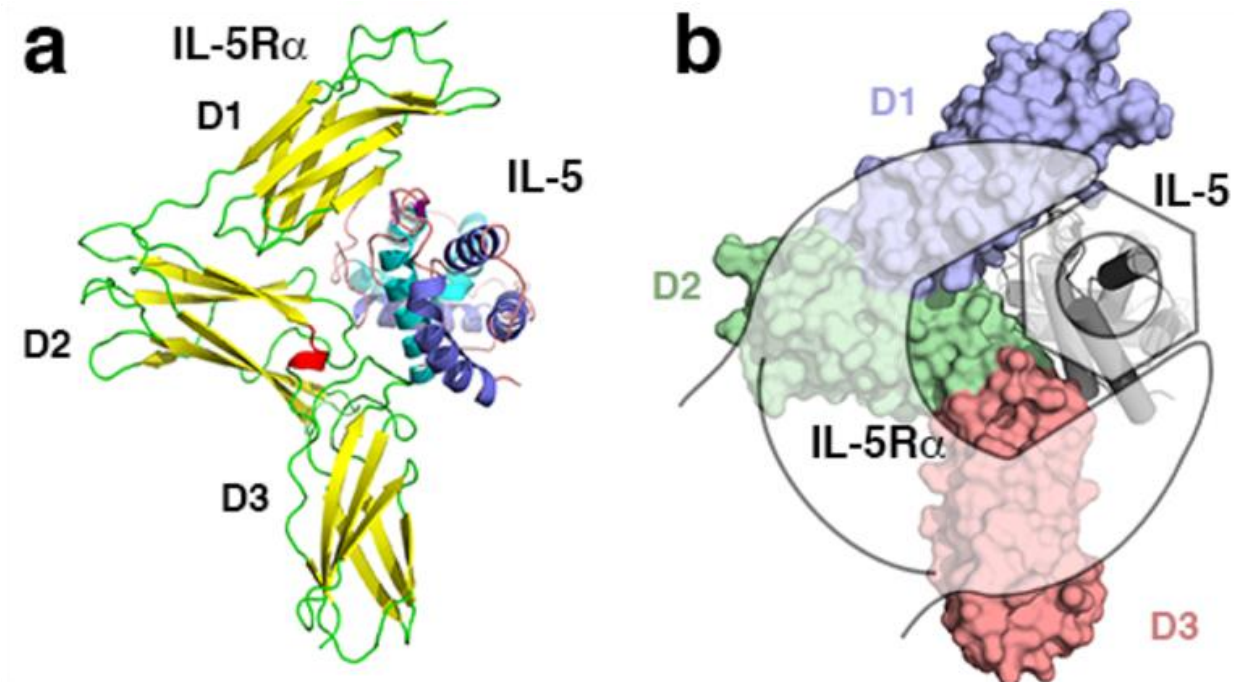
- IL-4 a IL-13 - cytokiny produkované Th2, ILC2 buňkami
- aktivují Th2 buňky, u B lymfocytů indukují izotypový přesmyk na tvorbu IgE, stimulují kontraktilitu hladkého svalstva a zvýšenou tvorbu hlenu v dýchacích cestách
- IL-4 a IL-13 sdílejí část heterodimerického receptorového komplexu IL-4R α .



<https://err.ersjournals.com/content/19/115/46.figures-only>

Interleukin-5

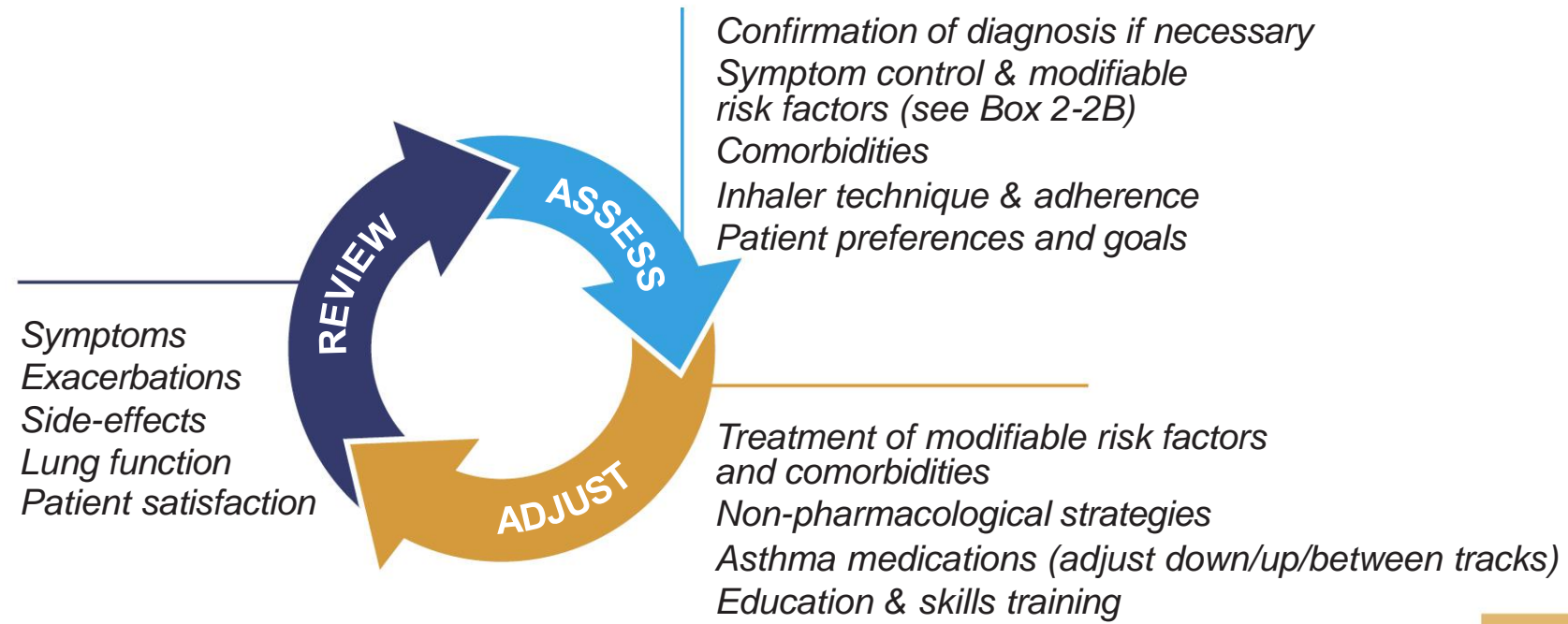
- klíčový cytokin eozinofilního astmatu
- důležitý pro vývoj, diferenciaci, aktivaci a přežívání eozinofilů ve tkáních



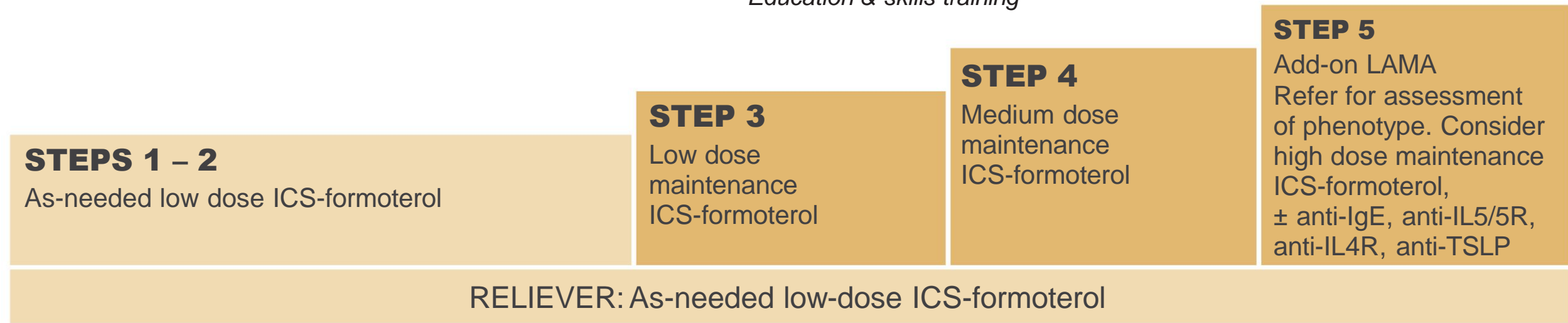
Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management

Assess, Adjust, Review
for individual patient needs

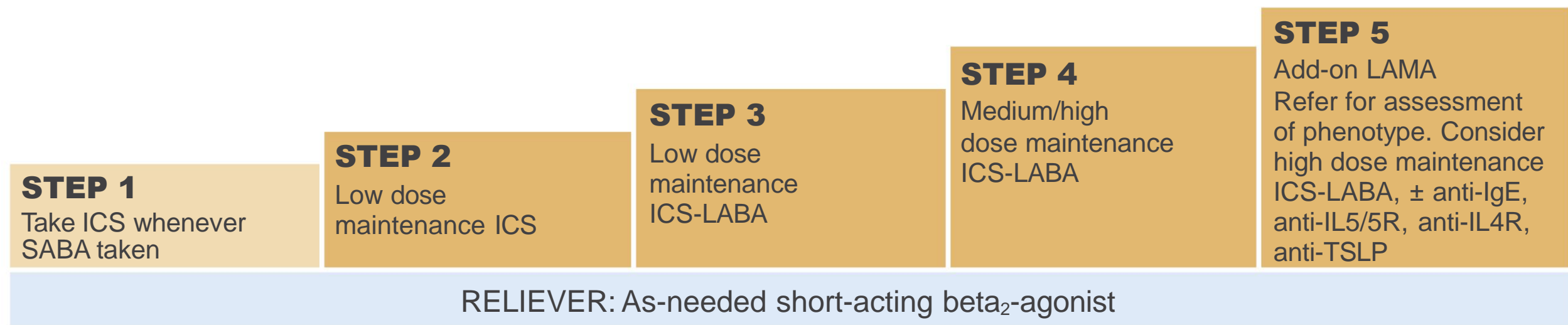


CONTROLLER and **PREFERRED RELIEVER** (Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever



See GINA severe asthma guide

CONTROLLER and **ALTERNATIVE RELIEVER** (Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller



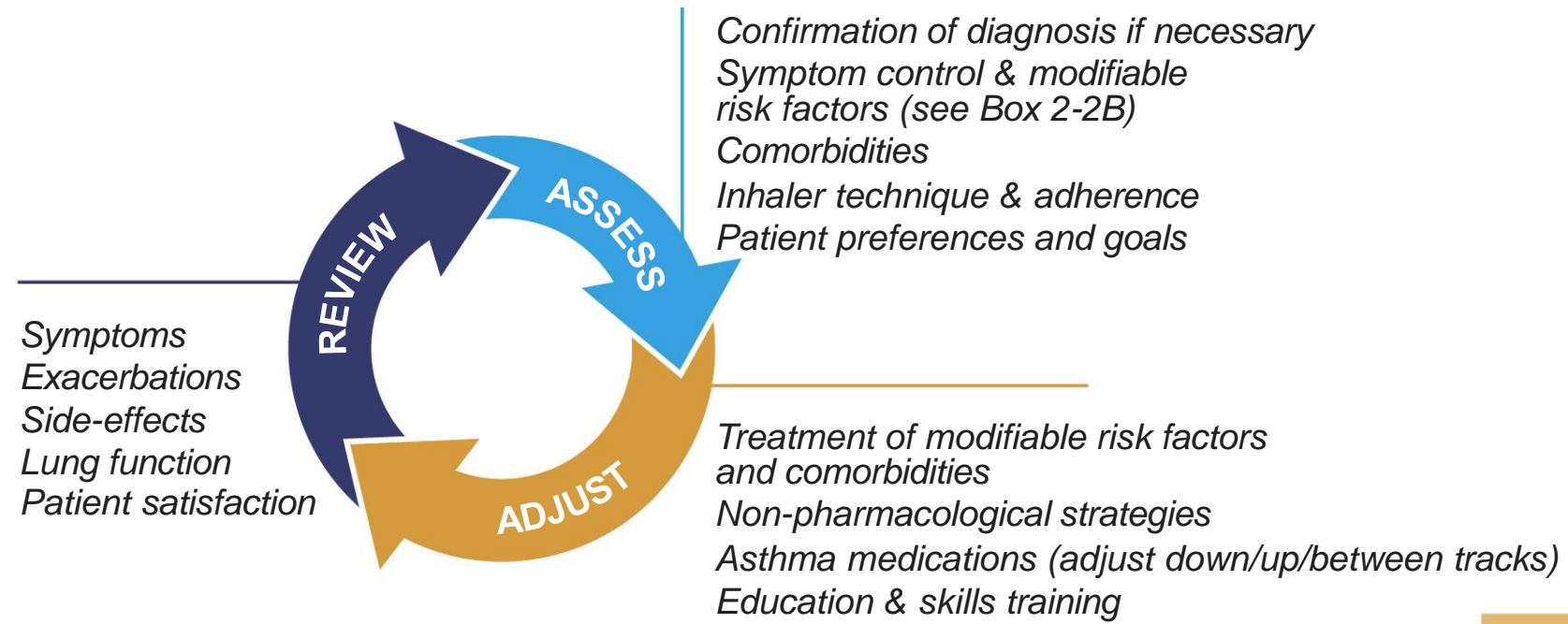
Other controller options for either track (limited indications, or less evidence for efficacy or safety)

	Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT	Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT	Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS	Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects
--	--	---	--	--

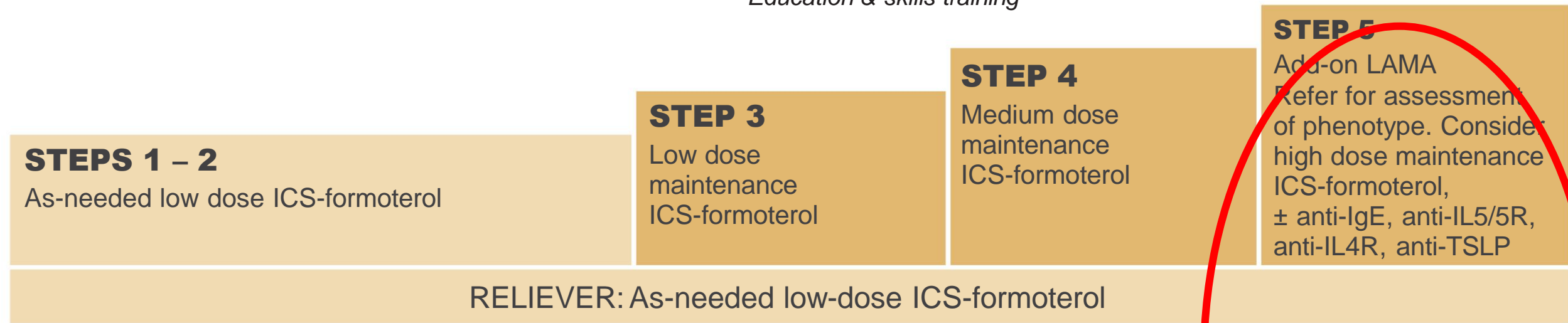
Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management

Assess, Adjust, Review
for individual patient needs

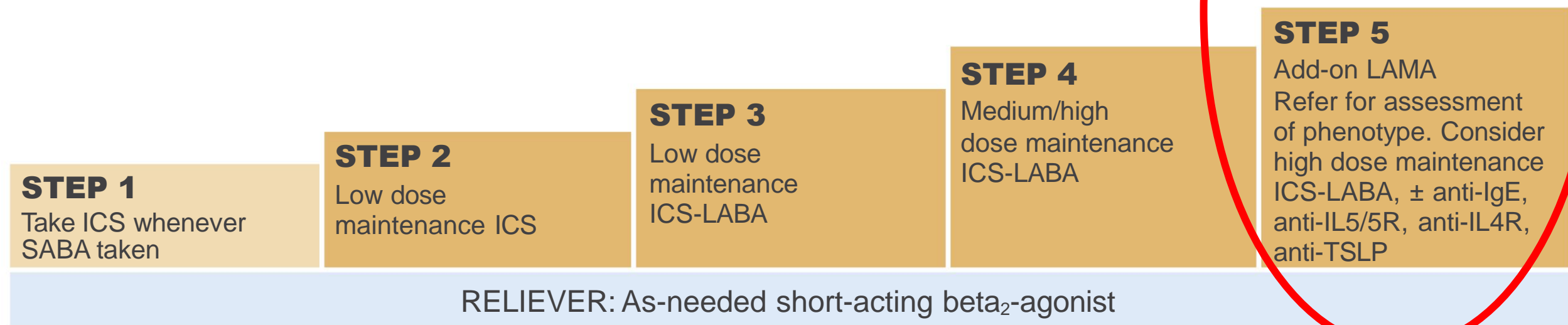


CONTROLLER and **PREFERRED RELIEVER** (Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever



See GINA severe asthma guide

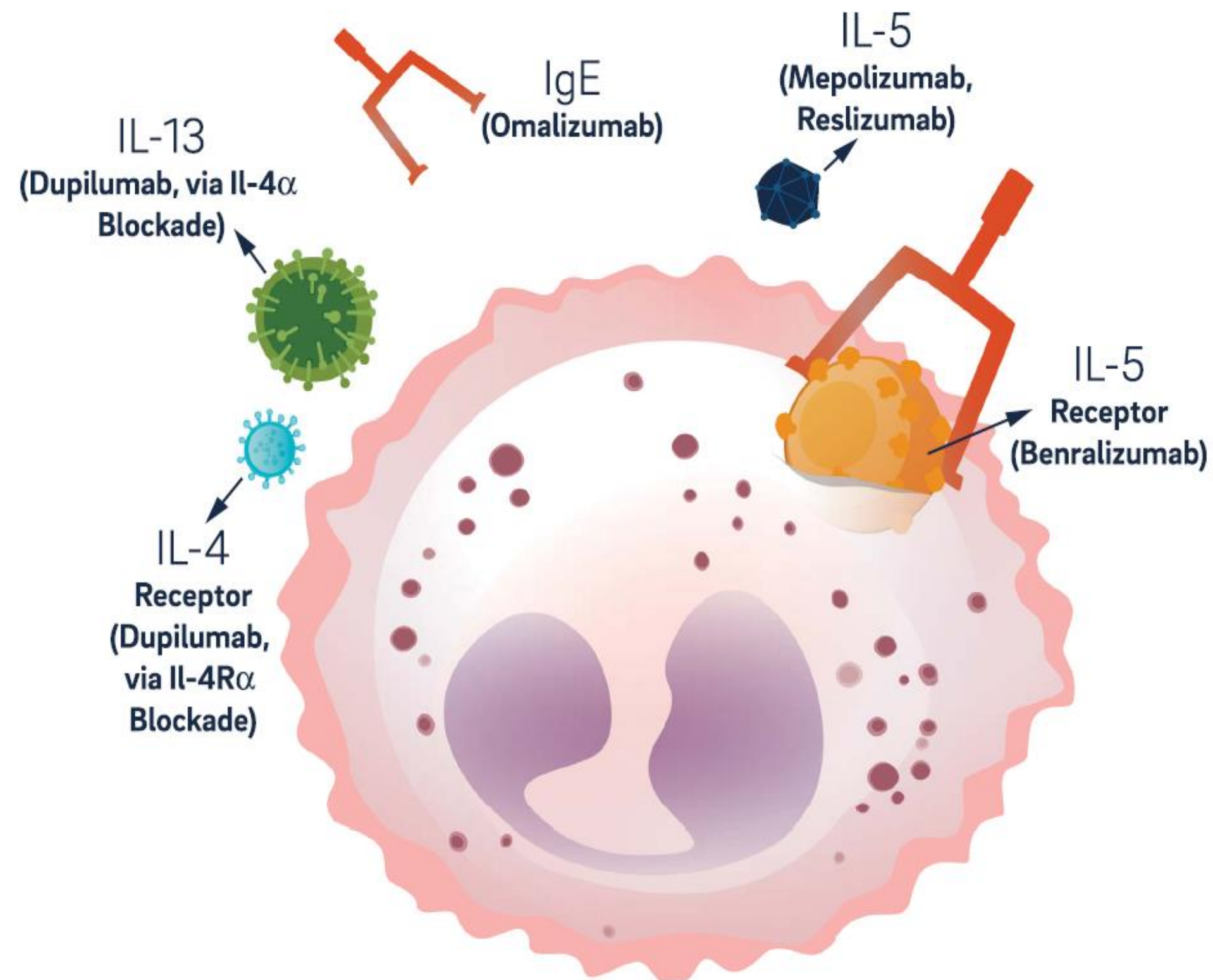
CONTROLLER and **ALTERNATIVE RELIEVER** (Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller

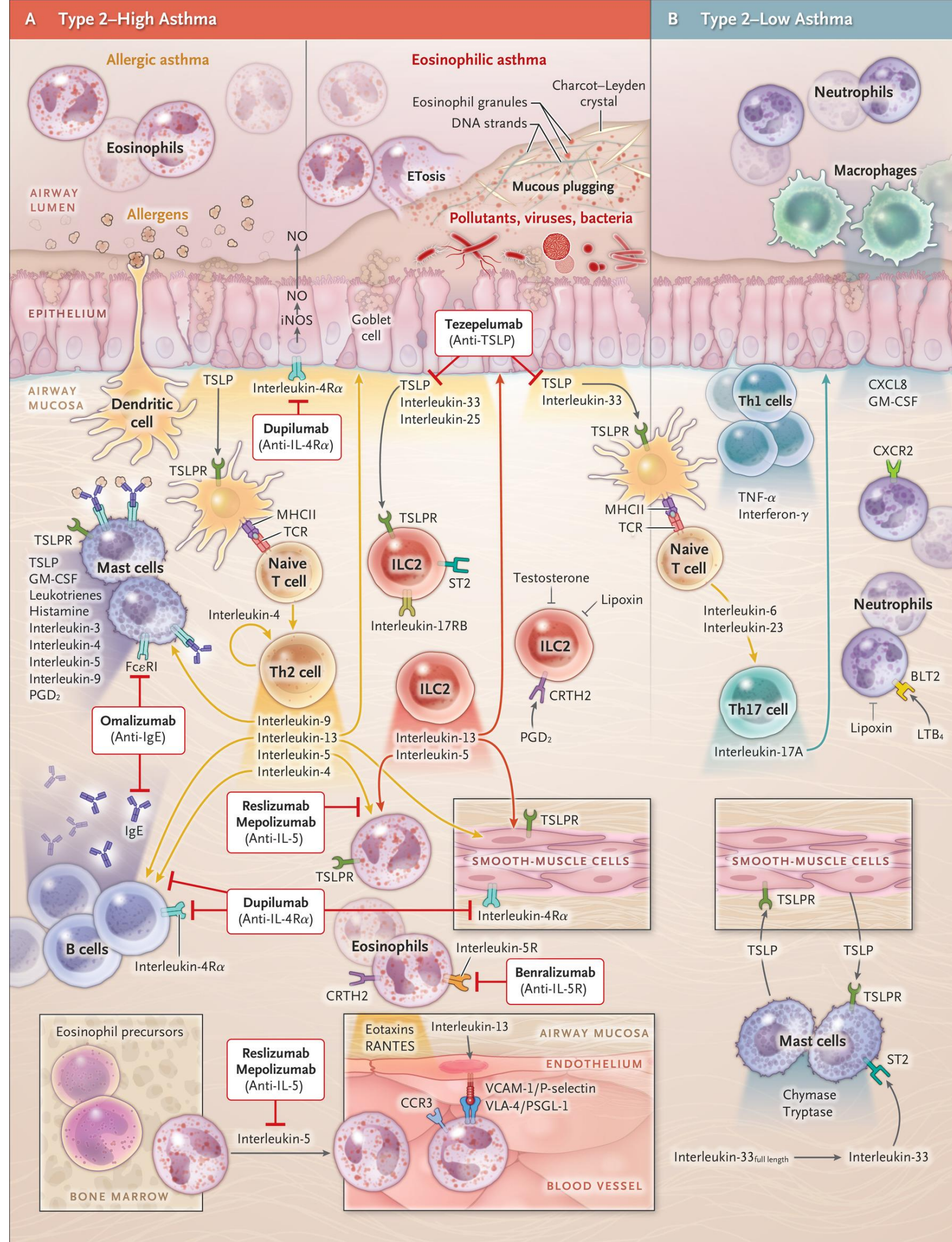


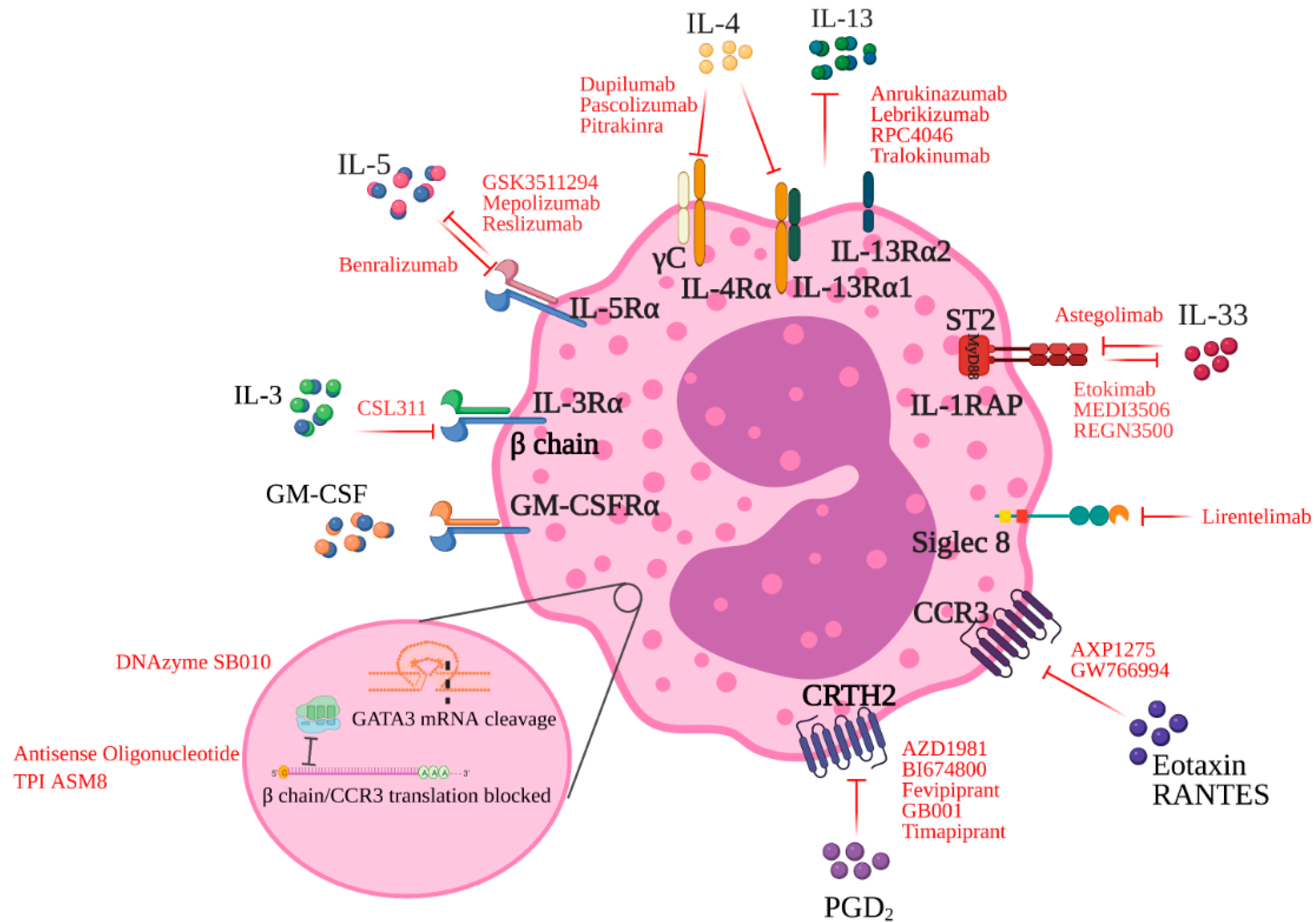
Other controller options for either track (limited indications, or less evidence for efficacy or safety)

	Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT	Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT	Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS	Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects
--	--	---	--	--

Biologická léčba těžkého astmatu







Biologická léčiva schválená pro léčbu těžkého astmatu v ČR 2022

Léčivo	Cíl	Dávka	Věk	Úhradová kritéria ZP
Omalizumab	IgE	75-600mg s.c. á 2-4 týdny	6 let	těžké alergické astma přecitlivělost na pereniální inhalační alergen, hladina IgE 30-700 (1 500) IU/ml ≥ 2 těžké exacerbace/rok
Mepolizumab	IL-5	100mg s.c. á 4 týdny	6 let	těžké eozinofilní astma eozinofilie ≥ 300/uI ≥ 4 těžké exacerbace/rok systémová kortikoterapie ≥ 6 měsíců/rok
Reslizumab	IL-5	3mg/kg i.v. á 4 týdny	18 let	těžké eozinofilní astma eozinofilie ≥ 400/uI ≥ 4 těžké exacerbace/rok systémová kortikoterapie ≥ 6 měsíců/rok
Benralizumab	IL-5R α	30mg s.c. první 3 dávky, dále 30mg s.c. á 8 týdnů	12 let	těžké eozinofilní astma eozinofilie ≥ 300/uI ≥ 4 těžké exacerbace/rok systémová kortikoterapie ≥ 6 měsíců/rok
Dupilumab	IL-4R α	400-600mg s.c. první dávka, dále 200-300mg s.c. á 2 týdny	6 let	těžké eozinofilní astma eozinofilie ≥ 300/uI ≥ 4 těžké exacerbace/rok systémová kortikoterapie ≥ 6 měsíců/rok

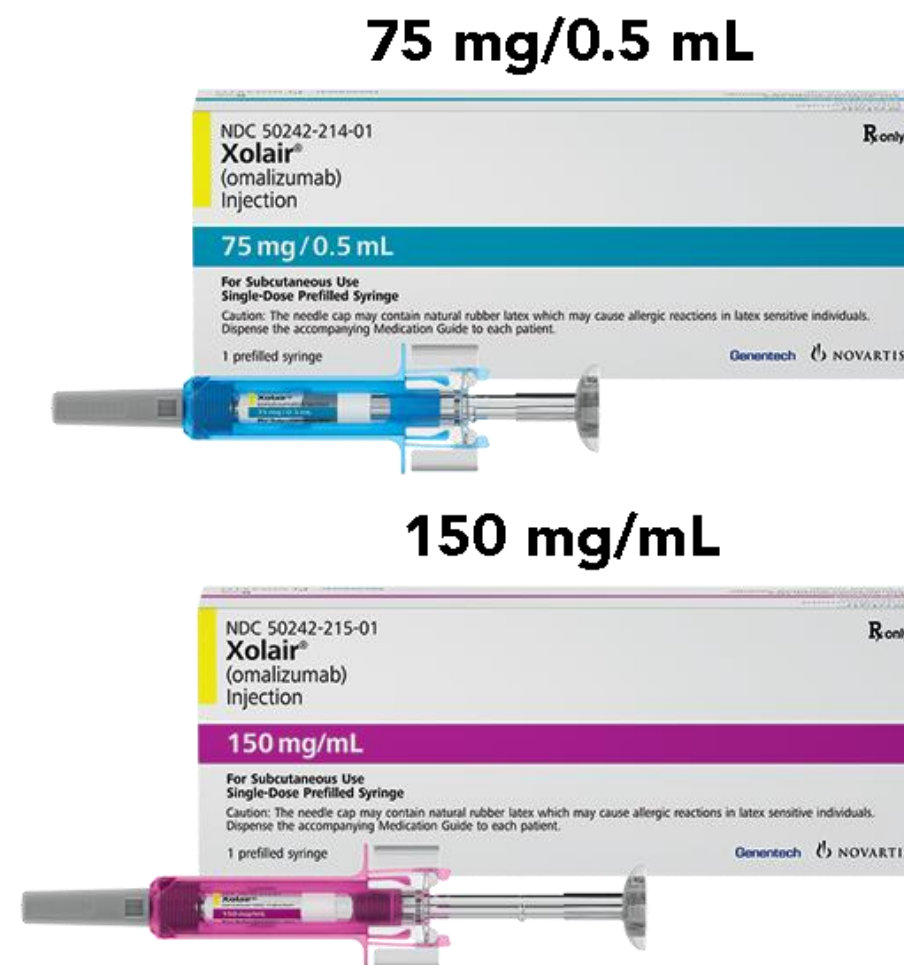
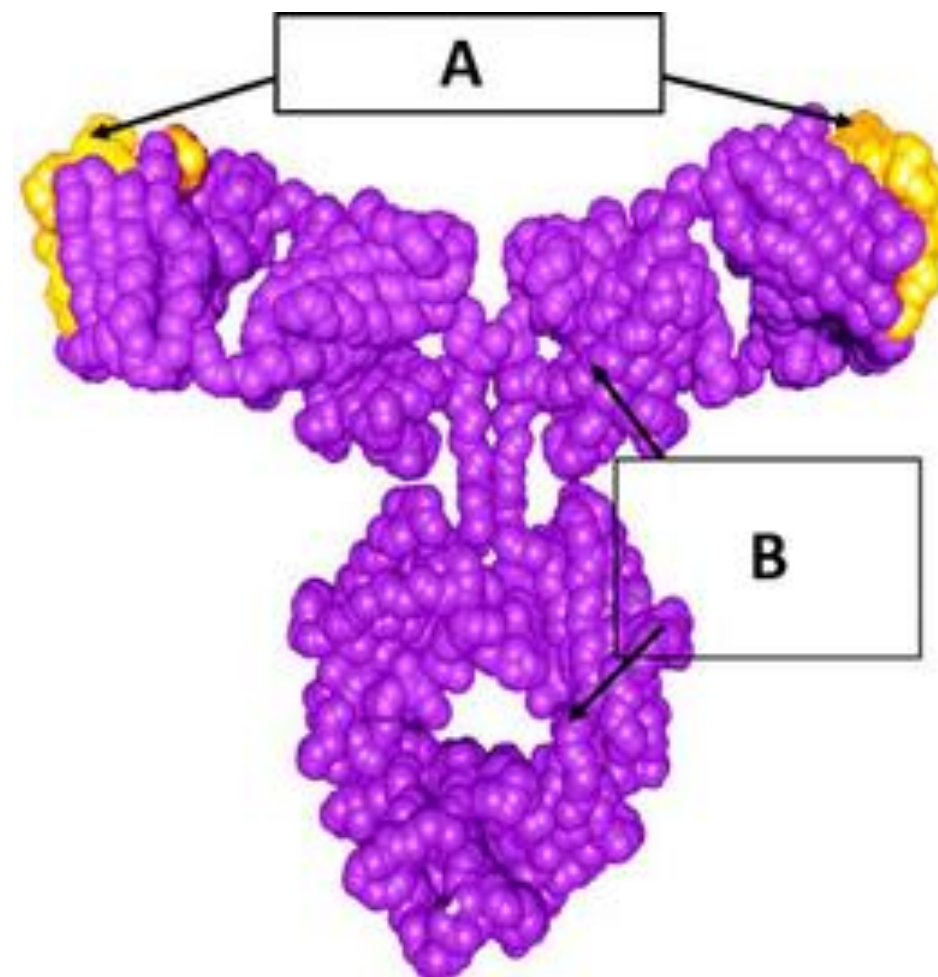
Efekt biologické léčby těžkého astmatu

- zlepšení kontroly astmatu
- zlepšení kvality života
- snížení počtu exacerbací
- snížení spotřeby systémového kortikosterapie
- zlepšení plicních funkcí

Anti-IgE terapie

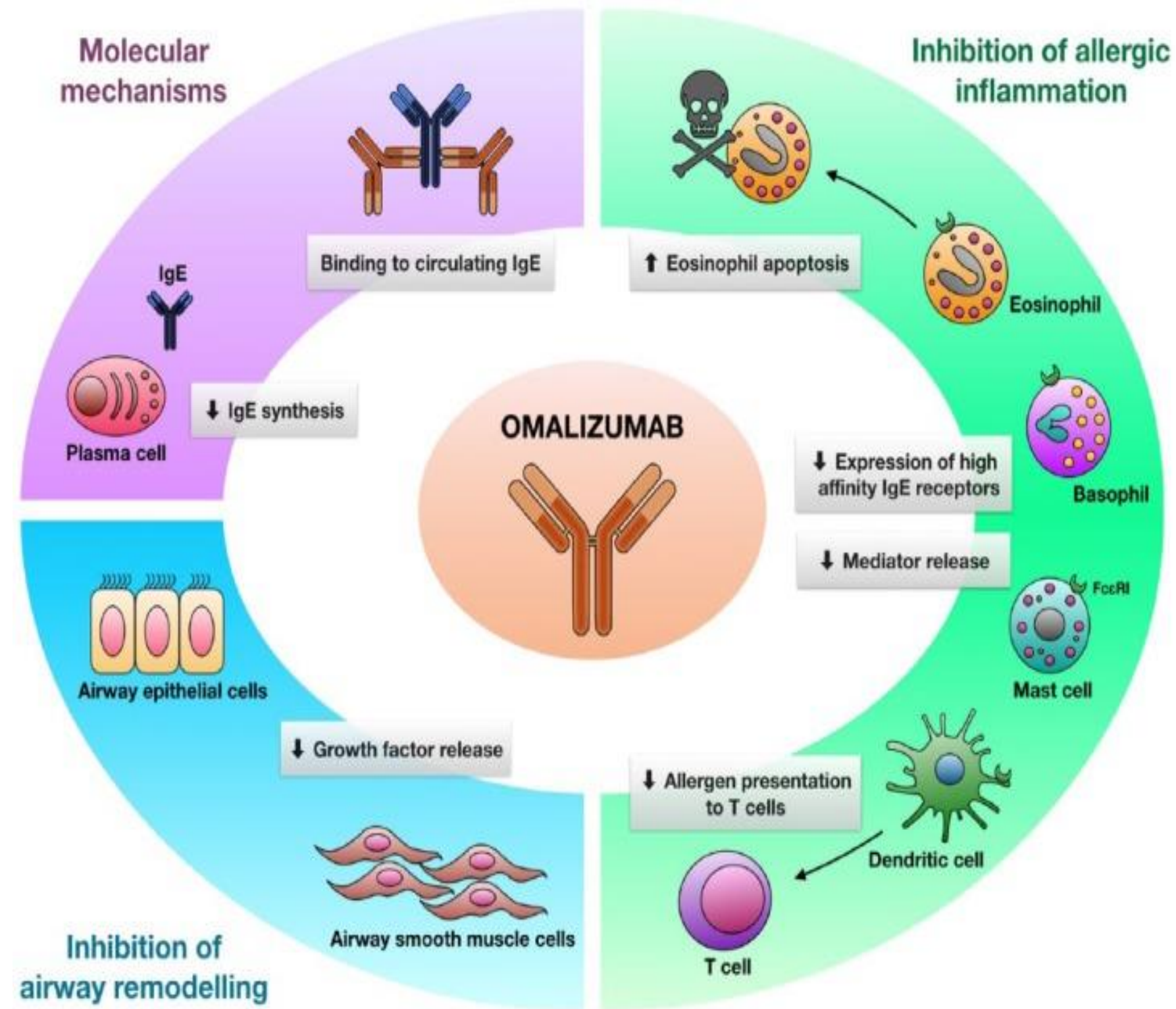
Omalizumab – Xolair®

- rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti IgE
- v ČR od r.2008



<https://it.wikipedia.org/wiki/Omalizumab>

Mechanizmy působení omalizumabu



Pelaia C et al. Ther Adv Respir Dis 2018, Vol. 12: 1–16

Omalizumab – indikace

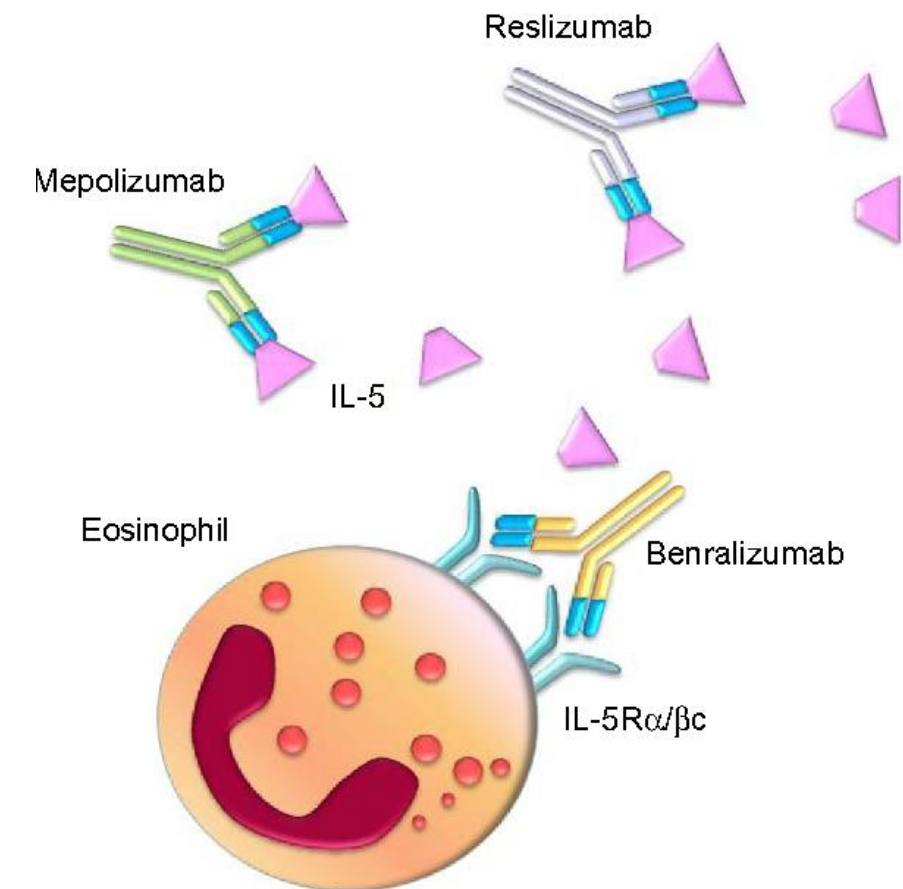
- těžké refrakterní alergické astma
- chronická spontánní kopřivka - dermatologická centra, dávka 300mg s.c. á 4 týdny
- chronická rinosinusitida s nosní polypózou (zatím nemá úhradu ZP v ČR)



<https://www.sdix.com/portfolio/ige/>

Biologická léčba těžkého eozinofilního astmatu zaměřená proti aktivitě a signalizaci IL-5

- **mepolizumab** (IgG₁κ MoAb)
(Nucala® ...od 1.9.2018)
- **reslizumab** (IgG₄κ MoAb)
(Cinqaero® ...od 1.5.2019)
- **benralizumab** (IgG₁κ MoAb)
(Fasenra® ...od 1.10.2019)



Anti-IL-5 terapie – jiné indikace

Mepolizumab

- Hypereozinofilní syndrom
- Chronická rinosinusitida s nosní polypózou
- Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (syndrom Churg-Straussové)

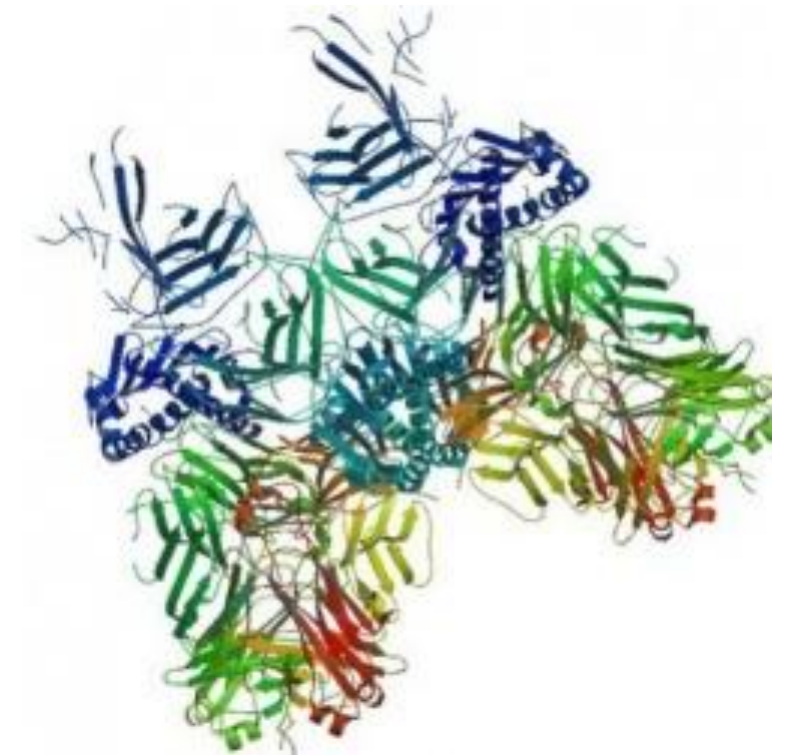
Anti-IL-4/IL-13 terapie

Dupilumab – Dupixent®

- humánní MoAb proti receptorové podjednotce IL-4R α

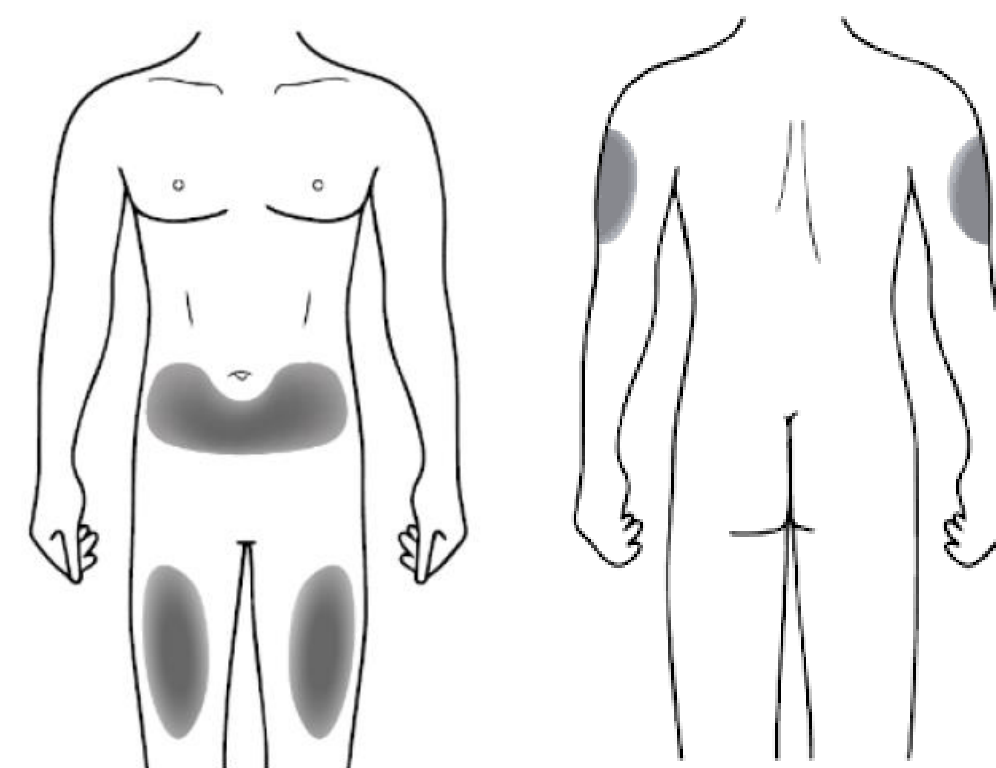
Indikace:

- těžké bronchiální astma se zánětem typu 2
- středně těžká a těžká atopická dermatitida
- chronická rinosinusitida s nosní polypózou

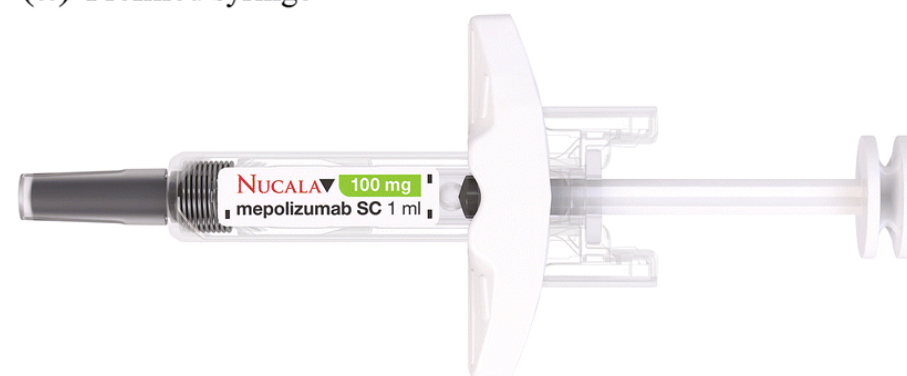


Biologická léčba astmatu – home care

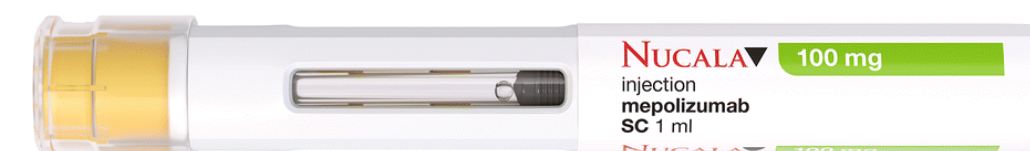
- domácí podání léčiva pacientem – s.c. aplikace
- omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab



(a) Prefilled syringe



(b) Autoinjector

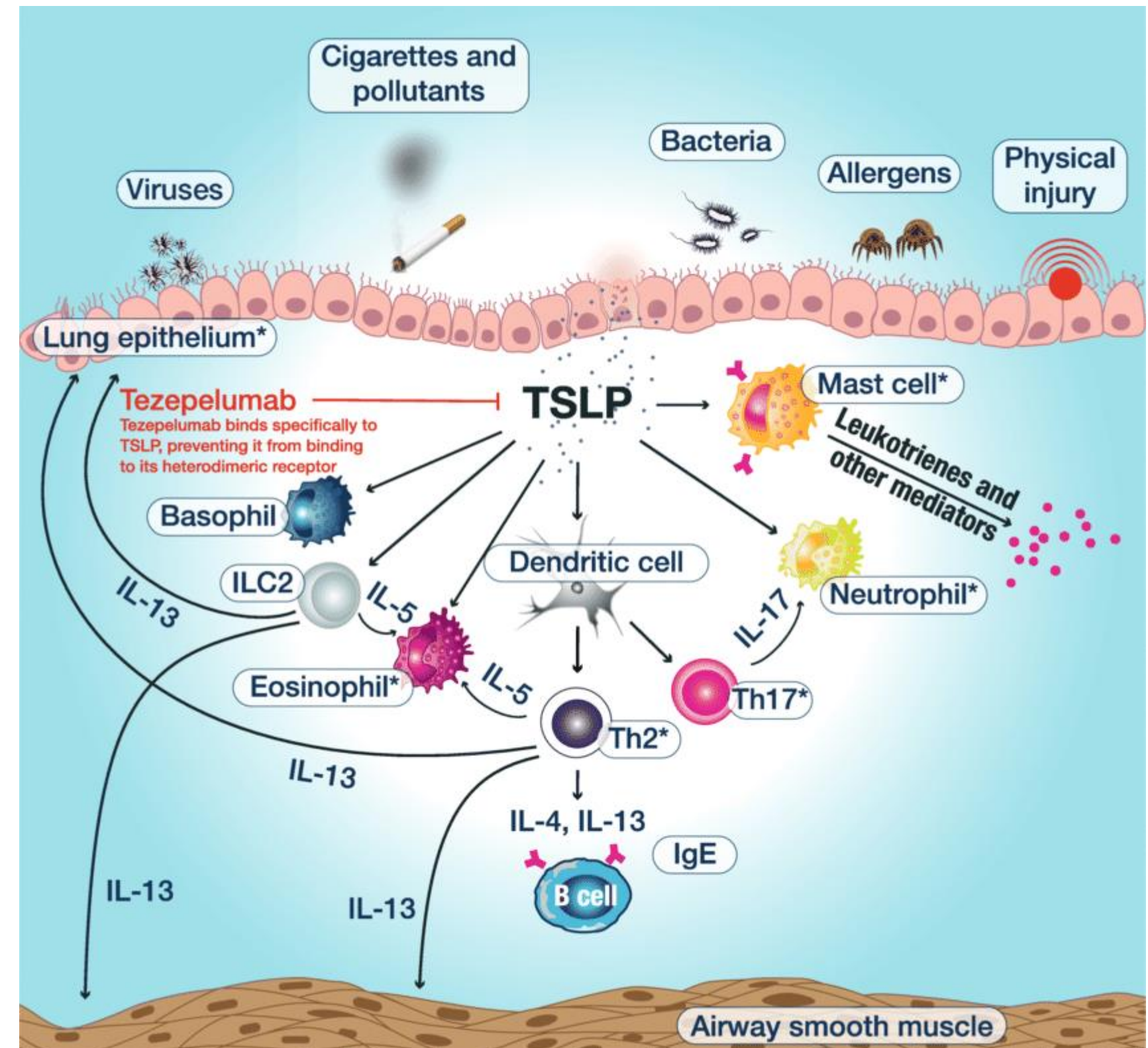


<https://link.springer.com/article/10.1007/s40267-020-00711-3/figures/1>

Výhledy v biologické léčbě těžkého astmatu

Tezepelumab

- MoAb proti TSLP (thymic stromal lymphopoietin)
- TSLP - cytokin produkováný epiteliálními buňkami, který stimulací dendritických buněk vede k aktivaci T2 zánětu
- v klinických studiích prokázán efekt na snížení počtu akutních exacerbací u pacientů se středně těžkým a **těžkým astmatem nezávisle na fenotypu** a hladině Eo v periferní krvi



https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-action-by-which-tezepelumab-improves-clinical-outcomes-in-patients-with_fig1_346211821

Národní centra pro těžké astma (NCTA)

FN Hradec Králové

FN Plzeň

Thomayerova nemocnice Praha

FN Olomouc

FN Motol

FN Motol - pediatrie

FN Ostrava

KN České Budějovice

FN Brno

Nemocnice Na Bulovce Praha

KN Zlín

KZ-MN Ústí nad Labem

Nemocnice Nový Jičín

VFN Praha

KN Pardubice

KN Nemocnice Jihlava

Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu

(Teřl M et al. 2022)

A) Koho odeslat?

Do NCTA by měl být odeslán každý astmatik, jehož onemocnění se při nejlepší snaze nedaří uvést pod kontrolu maximální standardní léčbou.

B) Kdy odeslat?

Do NCTA by měl být odeslán každý astmatik především v době, kdy spěje nebo již dospěl do kortikodependence.

Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu

(Teřl M et al. 2022)

A) Koho odeslat?

Do NCTA by měl být odeslán každý astmatik, jehož onemocnění se při nejlepší snaze nedaří uvést pod kontrolu maximální standardní léčbou.

B) Kdy odeslat?

Do NCTA by měl být odeslán každý astmatik především v době, kdy spěje nebo již dospěl do kortikodependence.

www.csaki.cz

www.pneumologie.cz

DĚKUJI ZA POZORNOST

FAKULTNÍ NEMOCNICE OLOMOUC



FAKULTNÍ NEMOCNICE[®]
OLOMOUC