

Monoklonální protilátky v léčbě prednison-dependentního astmatu

Na kongresu American Thoracic Society (ATS) v Dallasu v roce 2019 byly představeny výsledky kanadské prospektivní observační studie (P. K. Nair et al.), která analyzovala počet odpovědí na léčbu mepolizumabem a reslizumabem u pacientů s prednison-dependentním astmatem.

Suboptimální léčebná odpověď znamenala splnění jednoho z těchto tří klinických kritérií:

1. selhání snahy o snížení udržovací léčby kortikoidy o 50 %,
2. skóre v Asthma Control Questionnaire >5,
3. exacerbace vyžadující prednison + perzistence eozinofilů ve sputu >3 % po ≥ 4 měsících léčby.

Zhoršení stavu navzdory terapii bylo definováno buď jako snížení výdechového objemu za 1 sekundu o 25 % před terapií nebo navýšení udržovací léčby kortikoidy během léčby a persistující eozinofily ve sputu.

Do sledování bylo zahrnuto 115 pacientů léčených jedním ze dvou uvedených biologických léků, a to po dobu nejméně čtyř měsíců. Kompletní data byla shromážděna od 85 z nich. Klinické prediktory byly zhodnoceny pomocí multivariační logistické regresní analýzy. Autoři také sledovali markery auto-zánětu před léčbou a po ní – využili k tomu imunohistochemii a enzymovou imunosorbentní analýzu. Celkem 36 z 60 pacientů (60 %), kteří dostávali mepolizumab, mělo suboptimální léčebnou odpověď ve srovnání s osmi z 25 (32 %) na reslizumabu ($P < 0,01$). Z 36 pacientů, kteří nedostatečně odpověděli na léčbu mepolizumabem, se jich 14 (23 %) zhoršilo (na reslizumabu to byli dva).

Non-respondérství nebylo ovlivněno žádnou z výchozích charakteristik jako je věk, body mass index, pohlaví, eozinofily v krvi nebo sputu, výdechový objem za 1 s., výskyt exacerbací v osobní anamnéze, udržovací dávky prednisonu nebo trvání léčby prednisonem. Prediktory nedostatečné odpovědi na léčbu byly faktory autoimunitní odpovědi v séru. U pacientů, u nichž se astma při léčbě mepolizumabem zhoršilo, měli ve srovnání s respondéry zvýšené hodnoty anti-eozinofilové peroxidázy IgG a anti-makrofágového receptoru s kolagenní strukturou IgG. Vazba C1-q k imunoglobulinu byla potvrzena u nemocných na mepolizumabu, nikoli však u nemocných na reslizumabu. Obě anti-IL-5 monoklonální protilátky jsou určené k léčbě eozinofilního astmatu, u pacientů s prednison-dependentním astmatem však mepolizumab v dávce 100 mg subkutánně selhával častěji než reslizumab 3 mg/kg i.v.

Podle autorů observační studie je vyšší počet selhání léčebných odpovědí na mepolizumabu spojen s nižší koncentrací léku v dýchacích cestách a s tím související lokální autoimunitou. Nedostatečné koncentrace anti-IL-5 monoklonálních protilátek mohou vést k formování

heterokomplexů s IL-5 a endogenními IgG protilátkami. Tyto heterokomplexy pak mohou zhoršovat astma. V případě mepolizumabu, IgG1 monoklonální protilátky, může docházet k aktivaci komplementu C1-q v dýchacích cestách, což zhoršuje symptomatiku onemocnění. Všechny schválené anti-IL-5 monoklonální protilátky jsou účinné u většiny pacientů s eozinofilním astmatem. Mepolizumab v dávce 100 mg s.c. je neúčinný u více než 50 % pacientů s nejzávažnějším prednison-dependentním astmatem. Tato léčba u nich normalizuje množství eozinofilů v séru, u více než 50 % nemocných však nevede k normalizaci eozinofilů ve sputu.

Lze shrnout, že vyšší dávky mepolizumabu a reslizumabu jsou u pacientů s prednison-dependentním astmatem účinné. Až u přibližně třetiny z nich však může nedostatečné dávkování léčby astma zhoršovat. Toto zhoršení je pravděpodobně způsobeno autoimunitním jevem vyvolaným nízkými dávkami léčiva v dýchacích cestách, které vedou k vytváření imunitních komplexů v plicích s tvorbou endogenních autoprotiátok a aktivací komplementu. Lékaři by proto měli být opatrní při předepisování mepolizumabu 100 mg s.c. u pacientů s těžkým prednison-dependentním astmatem. Výzkum se snaží identifikovat jednoduché klinické prediktory výše popsaného jevu a vhodné metody léčby těchto nejohroženějších pacientů.

Studie byla sponzorována společností Teva Pharmaceuticals.

Zdroj:

<https://www.practiceupdate.com/content/ats-2019-high-failure-rate-of-anti-il-5-therapies-in-prednisone-dependent-asthma-is-linked-to-airway-autoimmune-response/83980>