

# Podkožně, nebo nitrožilně? – Biologická léčba astmatu

Josef Suchopár / Michal Prokeš

PharmDr. Josef Suchopár,  
MUDr. Michal Prokeš  
DrugAgency, a.s., Praha  
E-mail: suchopar@drugagency.cz

## SOUHRN

Výběr biologického léku, který by byl pro pacienta optimální, je dán mnoha faktory. Autoři se pokusili shrnout stávající poznatky týkající se biologických léků používaných při terapii těžkého perzistujícího astmatu. Jeden z nejdůležitějších faktorů, tj. úhrada léku z prostředků veřejného zdravotního pojištění a případný doplatek pacienta, naštěstí v podmínkách České republiky nehraje zásadnější roli, neboť příslušné přípravky jsou téměř všechny hrazeny z veřejných prostředků. Autoři diskutují farmakokinetické vlastnosti léků, jejich dávkování, způsob aplikace, adherenci a preference pacientů.

**Klíčová slova:** interleukin 5 / interleukin 4 / interleukin 9 / interleukin 13 / omalizumab / mepolizumab / reslizumab / benralizumab / dupilumab / nitrožilní infuze / podkožní injekce / farmakokinetika / dávkování / adherence / nežádoucí účinky / preference pacientů

## SUMMARY

The choice of biological drug that would be optimal for the patient is determined by many factors. The authors tried to summarize the current knowledge about biological drugs used in the treatment of severe persistent asthma. Fortunately, one of the most important factors, ie reimbursement of the drug from public health insurance funds and a possible supplement to the patient in the conditions of the Czech Republic, does not play a more fundamental role, as the relevant products are covered by almost all public funds. The authors discuss the pharmacokinetic properties of drugs, their dosage, route of administration, adherence and patient preferences.

**Key words:** interleukin 5 / interleukin 4 / interleukin 9 / interleukin 13 / omalizumab / mepolizumab / reslizumab / benralizumab / dupilumab, intravenous infusion / subcutaneous injection / pharmacokinetics / dosing / adherence / side effects / patient preferences

## ÚVOD

V posledním roce jsme čas od času dostávali otázky, zda je v případě biologických léků používaných v pneumologii lepší jejich podání formou nitrožilní infuze, nebo formou podkožní aplikace. Odpověď na tuto otázku není jednoduchá a zahrnuje řadu aspektů, z nichž některé mají klinický význam a jiné mohou představovat spíše potenciální marketingový nástroj.

Při hledání odpovědi je nezbytné vrátit se do roku 2005, protože právě v tomto roce příběh biologických léků v pneumologii, respektive léků určených k terapii těžkého astmatu začíná. V roce 2005 byl totiž zaregistrován omalizumab (Xolair)

společnosti Novartis Europharm. Omalizumab je humanizovaná IgG<sub>1k</sub> monoklonální protilátka proti imunoglobulinu E (IgE), přičemž snížení koncentrace volného IgE koreluje s klinickou odpovědí u těžkého perzistujícího kortikoid-dependentního astmatu spojeného s vysokou koncentrací IgE a také u chronické spontánní kopřivky. Až s odstupem dlouhých 10 let byly registrovány další biologické léky určené k terapii těžkého astmatu, zatím se jedná o monoklonální protilátky proti interleukinům nebo jejich receptorům.

Zcela klíčovou roli v případě eozinofilního astmatu hraje interleukin 5 (IL-5), který je cytokinem zodpovědným za růst, diferenciaci a aktivaci eozinofilů. Eozin-

ofily mají na svém povrchu exprimováno značné množství receptorů pro IL-5, a proto koncentrace IL-5 ovlivňuje jejich „chování“ i množství. Registrace monoklonálních protilátek proti IL-5, mepolizumabu (přípravek Nucala®) v roce 2015 a reslizumabu (přípravek Cinquero®) v roce 2016, představovala podobný předěl v terapii těžkého perzistujícího astmatu jako vstup inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNFα) pro terapii revmatoidní artritidy v roce 1999 (infliximab nebo etanercept). Zatímco v případě omalizumabu byl kandidátem na léčbu pouze pacient s těžkým nekontrolovaným astmatem s podmínkou vysoké koncentrace IgE, od vstupu monoklonálních protilátek proti interleukinu 5 (IL-5) to

může být každý pacient s těžkým nekontrolovaným astmatem, má-li současně přítomnou eozinofilii ( $> 300$  v  $\text{mm}^3$ ).

Jinou strategií „boje“ proti vysokým hodnotám IL-5 představuje blokáda receptoru pro IL-5. Tuto strategii naplňuje benralizumab (Fasenra), který byl registrován v roce 2018 a který vazbou na  $\alpha$  podjednotku receptoru pro IL-5 (IL-5R $\alpha$ ) vede k blokadě příslušné signální transdukce.

Mepolizumab a reslizumab nejsou totožnými typy imunoglobulinů, neboť mepolizumab je humanizovaná IgG<sub>1k</sub> monoklonální protilátka proti IL-5 a reslizumab je humanizovaná IgG<sub>4k</sub> monoklonální protilátka proti IL-5. Každá z protilátek tedy náleží do jiné podskupiny IgG. Rozdíl mezi IgG<sub>1k</sub> a IgG<sub>4k</sub> spočívá v tom, že IgG<sub>4k</sub> neaktivuje komplement. Benralizumab je humanizovaná IgG<sub>1k</sub> monoklonální protilátka proti IL-5R $\alpha$ .

Při terapii astmatu lze též využít další léčebné strategie. Patří k nim blokáda IL-4, kterou vyvolává dupilumab (Dupixent), blokáda IL-9, kterou vyvolává experimentální lék MEDI-528, a blokáda IL-13, kterou vyvolávají lebrikizumab, tralokizumab nebo GSK679586, ale také dupilumab. Žádný z těchto léků však zatím nepřekročil fázi III klinického zkoušení a některé z nich se pravděpodobně v paletě léků určených k terapii astmatu neobjeví, neboť jejich klinický vývoj směřuje k terapii atopické dermatitidy (tralokizumab). Výjimkou je dupilumab (Dupixent), který byl od roku 2017 registrován nejprve v indikaci atopické dermatitidy a od roku 2019 je nově registrován i k terapii těžkého astmatu či chronické rinosinusitidy a nosních polypů (v těchto indikacích však dosud není hrazen z veřejných prostředků). Zatím poslední popsanou strategií terapie jsou protilátky proti brzlíkovému stromálnímu lymfopoetinu (TSLP), který patří do rodiny IL-2. Jeho blokáda vede ke snížení aktivity dendritických buněk, což snižuje tvorbu IL-4, IL-5 a IL-13, které jsou odpovědné za aktivaci eozinofilů, jak jsme již uvedli výše. Z protilátek proti TSLP je registrován daklizumab (Zynbrita) společnosti Biogen. Daklizumab je však registrován zatím pouze ve Spojených státech amerických (od roku 2016), a to v indika-

Tab. 1 Přehled biologických léků určených nebo vyvíjených k terapii astmatu

Látka	Název	Výrobce	Datum registrace v EU	Mechanismus účinku (monoklonální protilátka proti)
omalizumab	Xolair®	Novartis Europharm	25. 10. 2005	IgE
mepolizumab	Nucala®	GlaxoSmithKline	2. 12. 2015	IL-5
reslizumab	Cinqaero®	TEVA	16. 8. 2016	IL-5
dupilumab	Dupixent®	sanofi-aventis	26. 9. 2017	IL-4 a IL-13
benralizumab	Fasenra®	AstraZeneca	8. 1. 2018	IL-5R $\alpha$
daklizumab	Zinbrita®	Biogen	není *	TSLP
tezepelumab	nemá	Amgen	není	TSLP
lebrikizumab	nemá	Genetech	není	IL-13
tralokinumab	nemá	Leo Pharma	není	IL-13

\* registrován v USA 27. 5. 2016.

Ig – imunoglobulin; IL – interleukin; IL-5R $\alpha$  – podjednotka alfa receptoru pro IL-5; TSLP – brzlíkový stromální lymfopoetin

ci roztroušená skleróza u pacientů s neadekvátní odpovědí na terapii nejméně dvěma léky určenými pro léčbu roztroušené sklerózy.

Z biologických léků určených k terapii astmatu jsou k dispozici nebo se nacházejí v klinickém vývoji látky, které uvádí **tabulka 1**.

## NITROŽILNÍ ČI SUBKUTÁNNÍ APLIKACE

Monoklonální protilátky jsou imunoglobuliny, obvykle podskupiny IgG<sub>1k</sub>, v případě reslizumabu pak IgG<sub>4k</sub>. Cílem této práce není porovnávat účinnost jednotlivých léků, ale identifikovat případné rozdíly, které mohou být relevantní při výběru optimálního léku pro konkrétního pacienta.

Všechny tyto látky se vyznačují dlouhým biologickým poločasem, který se pohybuje mezi 20–25 dny.<sup>2</sup> Nejsou účinné po perorálním podání, a proto se musejí aplikovat parenterálně. Aplikace se tak jako v případě jiných IgG provádí nitrožilní infuzí nebo podkožně. Nitrosvalová aplikace IgG se obecně nedoporučuje (pro bolestivost a riziko krvácení u pacientů s poruchami hemokoagulační, i když některé specifické IgG (např. imunoglobulin proti tetanu nebo anti-D(rh) imunoglobulin) i nespecifické IgG (např. Igamplia<sup>®</sup>) se standardně aplikují nitrosvalově. Avšak tuto aplikaci musí provádět výhradně lékař nebo zdravotní sestra.

## Farmakokinetické vlastnosti

Pokud se podíváme na farmakokinetické vlastnosti IgG a jejich rozdíly při podkožní nebo nitrožilní aplikaci, zjistíme, že případné difference jsou malé a klinicky až na jednu výjimku nevýznamné, jak ukazuje **tabulka 2**.

Vzhledem k parenterální aplikaci se všechny léky vstřebávají se 100% biologickou dostupností, mají přibližně stejný distribuční objem, který odpovídá přibližně 5–6 litrům, což svědčí o minimální tkáňové distribuci. Mají také podobnou celkovou clearance, tedy rychlost eliminace, čemuž odpovídá přibližně stejný biologický poločas přesahující dobu tří týdnů. Jediným rozdílem je čas dosažení maximálních plazmatických koncentrací ( $c_{\text{max}}$ ), který činí řádově týden v případě podkožní aplikace, zatímco v případě nitrožilní aplikace je  $c_{\text{max}}$  dosaženo na konci infuze.

Nabízí se otázka, zda má tento rozdíl klinický význam. Nebo dokonce zda má význam při terapii těžkého astmatu monoklonálními protilátkami pro IL-5. Podle našeho názoru je odpověď na tuto otázku alespoň zčásti kladná. Důvodem je skutečnost, že nitrožilně aplikované biologické léky jsou spojeny s rychlejší odpovědí po zahájení léčby, což je pro pacienta příznivé a může to mít vliv na pacientovu adherenci k léčbě. Potvrzují to i klinická data.<sup>8</sup> Autoři zkoumali počty eozinofilů v prvních čtyřech týdnech aplikace reslizumabu, a to formou sekundární analýzy dat získaných v již provedených a publikovaných multicentrických studiích fáze

Tab. 2 Přehled farmakokinetických vlastností biologických léků určených k terapii astmatu

lék cesta aplikace	omalizumab		mepolizumab		reslizumab	benralizumab
	s.c.	s.c.	i.v.*	i.v.	s.c.	
biologická dostupnost	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
čas dosažení $c_{max}$	7–8 dnů	4–8 dnů	na konci infuze	na konci infuze	3,5 dne	
distribuční objem	78 ml/kg	51 ml/kg	55–85 ml/kg	60–65 ml/kg	45 ml/kg	
celková clearance	2,4 ml/kg/den	3,1 ml/kg/den	1,9–3,3 ml/kg/den	2,25 ml/kg/den	4,14 ml/kg/den	
biologický poločas	26 dnů	16–22 dnů	20 dnů	24 dnů	15,5 dne	

Podle odkazů 3–7.

\* v ČR neregistrovaná forma aplikace.

s.c. – subkutánní; i.v. – intravenózní;  $c_{max}$  – maximální plazmatická koncentrace

II a III (NCT01287039 a NCT01285323). Z celkem 952 pacientů zařazených do těchto studií jich 475 dostávalo placebo a 477 reslizumab. Časné hodnoty počtu eozinofilů byly dostupné u 70 pacientů z amerických center (34 pacientů dostávalo placebo a 36 reslizumab). Již druhý a třetí den po aplikaci reslizumabu došlo ke snížení počtu eozinofilů o 71 %, tento pokles dále mírně zesílil a na konci druhého týdne po aplikaci činil již 75 %, rozdíl byl v obou případech statisticky vysoce významný ( $p < 0,0001$ ). Naproti tomu u placebové skupiny nebyl statisticky významný pokles počtu eozinofilů pozorován.

V případě nitrožilně aplikovaného mepolizumabu obdobná data chybějí. Ačkoli ve studii MENSA<sup>9</sup> byl porovnáván vliv nitrožilně nebo podkožně aplikovaného mepolizumabu a placebo, data o změně počtu eozinofilů byla dostupná až od čtvrtého týdne.

Speciálním případem je benralizumab, tedy protilátka proti podjednotce  $\alpha$  receptoru pro IL-5. Díky vysoké afinitě k receptoru, dané absencí sacharidu fukózy v molekule, vede k praktickému vymizení eozinofilů již za 24 hodin po aplikaci<sup>10</sup> provázené klinickým zlepšením do tří týdnů po zahájení terapie. Farmakokinetické účinky jsou úzce spojeny se schopností jednotlivých léků vázat se na IL-5. Studie *in vitro*<sup>11</sup> doložila, že se reslizumab váže na IL-5 přibližně trojnásobně vyšší silou než mepolizumab. Hodnoty středních inhibičních koncentrací  $IC_{50}$  (inhibice proliferace eozinofilů) činily v případě reslizumabu 91,1 pM, zatímco v případě mepolizumabu to bylo 286,5 pM.

### Imunogenicita

Vysokomolekulární látky (jako jsou IgG) aplikované podkožně mohou mít obecně vyšší riziko imunogenicity ve srovnání s aplikací těchto látek nitrožilně. Důvodem je jejich interakce s dendritickými buňkami po podkožní aplikaci.<sup>12</sup> Dendritické buňky se nacházejí ve velkém množství v kůži a podkoží, kde po kontaktu s antigenem mohou po jeho zpracování antigen „předložit“ T lymfocytům a vyvolat tak imunitní reakci.<sup>13</sup> Experimentální i klinická data tento pohled na imunogenicitu však ne vždy podporují,<sup>14</sup> přesto však možnost vyššího výskytu imunogenicity po podkožní aplikaci může hrozit. Makromolekulární látky jsou po podkožní aplikaci v řádu hodin transportovány do lymfatických uzlin a zde mohou dále interagovat s T lymfocyty. V každém případě však nelze podle Fathallaha a spolupracovníků předem kvantifikovat riziko imunogenicity pro konkrétní biologický lék. Na příkladu rituximabu pak ukazuje, že podkožní aplikace tohoto přípravku vedla, na rozdíl od nitrožilní aplikace, k významné imunogenicitě (je však třeba uvést, že rituximab je chimérická monoklonální protilátka, u které lze obecně přepokládat vyšší imunogenicitu).

Domníváme se, že rozdíly v imunogenicitě humanizovaných  $IgG_{1k}$ , respektive  $IgG_{4k}$  jako jsou mepolizumab a reslizumab, s největší pravděpodobností nebudou klinicky významné, o čemž svědčí také vyjádření obou držitelů rozhodnutí o registraci. V případě mepolizumabu (Nucale<sup>a</sup>) se uvádí: „Vzhledem k potenciálním imunogenním vlastnostem bílkovinných a peptidických léčiv se mohou

v průběhu léčby u pacientů vyvinout protilátky proti mepolizumabu. V placebem kontrolovaných klinických studiích byly po podání alespoň jedné dávky mepolizumabu detekovatelné protilátky proti mepolizumabu u 15 z 260 (6 %) dospělých a dospívajících léčených 100mg subkutánní dávkou. Profil imunogenicity mepolizumabu u pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem ( $n = 998$ ) s mediánem doby trvání léčby 2,8 roku (rozmezí 4 týdny až 4,5 roku) v otevřených pokračujících studiích byl podobný profilu, který byl pozorován v placebem kontrolovaných studiích. U dětí ve věku 6 až 11 let s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem po podání dávky buď 40 mg subkutánně (u tělesné hmotnosti  $< 40$  kg), nebo 100 mg subkutánně (u tělesné hmotnosti  $\geq 40$  kg) byly detekovatelné protilátky proti mepolizumabu u 2 z 35 (6 %) po podání alespoň jedné dávky mepolizumabu během krátké úvodní fáze studie. Žádné děti neměly detekovatelné protilátky proti mepolizumabu během dlouhodobé fáze studie. Neutralizující protilátky byly detekovány u jednoho dospělého pacienta. U většiny pacientů neovlivnily protilátky proti mepolizumabu znatelně farmakokinetiku ani farmakodynamiku mepolizumabu a nebyl zaznamenán vztah mezi titry protilátek a změnou počtu eozinofilů v krvi.“ V případě reslizumabu (Cinqaero<sup>o</sup>) se uvádí: „V placebem kontrolovaných studiích fáze 3 o délce trvání 16 až 52 týdnů byly zjištěny nízké titry protilátek proti reslizumabu, často s přechodným výskytem, u 53 z 983 pacientů s astmatem (5 %) užívajících 3 mg/kg reslizumabu. V otevřené pokračovací studii fáze 3 byly zjiště-

ny nízké titry protilátek proti reslizumabu, často s přechodným výskytem, u 49 z 1 014 pacientů s astmatem (5 %), kteří užívali 3 mg/kg reslizumabu po dobu až 36 měsíců. Zdá se, že na systémovou expozici reslizumabu neměly protilátky proti reslizumabu vliv. Tyto protilátky neměly vliv na klinickou farmakodynamiku, účinnost či bezpečnost.“

### Infuzní reakce/reakce v místě aplikace

V případě nitrožilní aplikace monoklonálních protilátek je popisována tzv. infuzní reakce a v případě podkožní aplikace monoklonálních protilátek pak tzv. reakce v místě aplikace.

Při podávání mepolizumabu byly anafylaktické reakce vzácné (< 0,1 %) a poněkud častěji (≥ 1 až < 10 %) se vyskytovaly reakce přecitlivělosti, jako je vyrážka, zarudnutí v místě aplikace nebo myalgie. Při podávání reslizumabu došlo k nejzávažnější formě infuzní reakce, tj. k anafylaktické reakci, u tří pacientů, tj. 0,19 %.

Pacienti, kterým je aplikován reslizumab, mají být po dobu aplikace sledováni a při výskytu anafylaktické reakce má být aplikace ukončena. Pacienti, kteří si aplikují mepolizumab, mají být náležitě poučeni, aby vyhledali lékaře v případě vzniku závažnější reakce přecitlivělosti.

Bezpečnost biologických léků užívaných k terapii těžkého astmatu je obecně hodnocena jako velmi dobrá.<sup>15</sup>

Domníváme se, že rozdíly ve výskytu reakcí přecitlivělosti u mepolizumabu a reslizumabu jsou zanedbatelné, což je dáno charakteristikou obou léků (humanizované IgG).

### Dávka léku

Terapie biologickými léky je obvykle realizována aplikací pevné dávky s konkrétním množstvím léčivé látky. Farmakokinetické modelování provedené v rámci vývoje reslizumabu prokázalo, že pacienti s vyšší tělesnou hmotností budou mít vyšší distribuční objem a vyšší hodnoty celkové clearance, a proto bylo přistoupeno k dávkování zohledňujícímu tělesnou hmotnost pacienta. Následné zhodnocení výsledků klinických studií potvrdilo, že tento přístup byl správný, **tabulka 3**.<sup>16</sup>

Tab. 3 Přehled dávkování biologických léků určených k terapii astmatu u dospělých pacientů

lék	omalizumab	mepolizumab	dupilumab	reslizumab	benralizumab
cesta aplikace	s.c.	s.c.	s.c.	i.v.	s.c.
dávka	75–600 mg*	100 mg	200 mg**	3 mg/kg	30 mg***
interval mezi dávkami	2–4 týdny*	4 týdny	2 týdny	4 týdny	8 týdnů

\* dávka i interval mezi dávkami se řídí tělesnou hmotností; \*\* úvodní dávka je dvojnásobná (tj. 400 mg); \*\*\* úvodní 3 dávky v odstupu 4 týdnů  
s.c. – subkutánní; i.v. – intravenózní.

Jedině reslizumab je dávkován v mg/kg, omalizumab má dávkování měnit se při zvýšení tělesné hmotnosti pacienta vždy o 10 kg až na maximální dávku 600 mg, která se aplikuje 1× za 4 týdny a u pacientů s koncentrací IgE převyšující 400 IU/ml a tělesnou hmotností 70 kg a vyšší 1× za 2 týdny.

Možná proto nepřekvapí, že v malé studii s 10 pacienty,<sup>17</sup> kteří byli déle než 12 měsíců léčeni mepolizumabem v dávkách 100 mg 1× za 4 týdny a byli definováni eozinofily ve sputu > 3 % a počtem eozinofilů > 300/μl, byl aplikován reslizumab v dávkách 3 mg/kg, přičemž došlo ke snížení počtu eozinofilů ve sputu o 91,2 % ( $p = 0,002$ ), počtu eozinofilů v krvi o 87,4 % ( $p = 0,004$ ) ve srovnání s placebem.

Podle našeho názoru mají IgG takové farmakokinetické vlastnosti, které je obecně předurčují k dávkování přepočtenému na tělesnou hmotnost. To představuje v případě reslizumabu výhodu z hlediska zajištění jak dostatečné účinnosti, tak i jejího trvání do další aplikace, zejména pacientů, kteří se vymykají průměrným hodnotám tělesné hmotnosti (kolem 75 kg). Podle Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR je pacientů s indexem tělesné hmotnosti (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup> ve věku nad 45 let 19,1–24,6 % u mužů a 17,5–32,8 % u žen.<sup>18</sup>

### Adherence k léčbě

Aplikace biologického léku formou nitrožilní infuze je v případě, že se pacient na infuzi dostaví, spojena s vysokou (možná až 100%) adherencí. Aplikace totiž probíhá za přímé kontroly zdravotníků a existuje tak jistota, že lék byl aplikován.

O adherenci k podkožně aplikované biologické terapii těžkého astmatu založené na bloádě IL-5 nejsou k dispozici informace, avšak jsou známy informace o adherenci k léčbě omalizumabem,<sup>19</sup> která při ročním sledování pacientů činila 64,6 %, perzistence pak po roce dosahovala 54 %, tedy přibližně polovina pacientů pokračovala v terapii (i tak byla adherence i perzistence více než dvojnásobná ve srovnání s kombinací flutikason/salmeterol). Mnohem lepší výsledky adherence k podávání omalizumabu byly popsány nedávno italskými autory (Campisi et al, 2020). Vyplývá z nich, že adherentních pacientů bylo 90,7 %, přičemž míra adherence se zvyšovala s věkem pacientů.

Dobře popsané studie adherence jsou dostupné i u jiných biologik, např. v případě adalimumabu, a to u pacientů s různými indikacemi. Například podle amerických autorů<sup>20</sup> činí adherence k léčbě adalimumabem méně než 60 %, přičemž vhodnou intervencí ji bylo možné zvýšit až na 67 %; fakt, že míra adherence souvisí s celkovými náklady na zdravotní péči, je přitom nasnadě. Podobných studií bylo publikováno poměrně značné množství, což umožnilo provedení systematického přehledu. Tento systematický přehled adherence a perzistence zahrnul celkem 43 studií s terapií biologickými léky u pacientů s revmatoidní artritidou, psoriázou a psoriatickou artritidou.<sup>21</sup> Míra adherence se u inhibitorů TNFα pohybovala ve zkoumaných studiích mezi 16–73 % (etanercept), 21–70 % (adalimumab) a 38–81 % (infiximab). Adherence k biologickému léku s nitrožilní formou aplikace (infiximab) tedy byla nejvyšší, i když její hodnoty rozhodně nemohou vést k uspokojení.

Domníváme se, že adherence k léčbě nitrožilně aplikovaným biologickým lékem, v tomto případě reslizumabem, bude vyšší ve srovnání s adherencí k terapii podkožně aplikovanými biologickými léky.

### Preference pacienta

Výsledky studií sledujících adherenci k léčbě nejsou příliš uspokojivé, a to ani v oblasti biologických léků, které pacientům přináší zcela novou dimenzi účinku u velké řady onemocnění. Strategii terapie je však vždy nezbytné s pacientem diskutovat, a to nejen proto, že to vyžaduje legislativa. Pacient, který lépe pochopí myšlenkový proces výběru farmaka, bude patrně více adherentní k léčbě. V případě biologických léků určených pro terapii těžkého astmatu<sup>22</sup> pacienti upřednostňovali neexistenci doplateků na takovou terapii, způsob aplikace, dobu do nástupu účinku a četnost aplikace. Lékaři naopak preferovali způsob podání, dobu do nástupu účinku, dávkování a úhradu z prostředků zdravotního pojištění. Jak lékaři, tak i pacienti preferovali aplikaci 1× za 8 týdnů ( $p < 0,01$ ) a podkožní aplikaci ( $p < 0,0001$ ).

Obecně je však výběr cesty aplikace předem velmi obtížně odhadnutelný. Rozsáhlý systematický přehled studií<sup>23</sup> shrnuje své závěry následovně (SC = podkožní aplikace, IM = nitrosvalová aplikace, IV = nitrožilní aplikace):

- / „SC bylo lepší než IV“: trastuzumab, rituximab, inhibitory TNF $\alpha$ , bortezo- mib, amifostin, G-CSF (kolonie stimu- lují faktor), rekombinantní IL-2, IgG, epoetin, heparin a opioidy,
- / „IV bylo lepší než SC“: ketamin, fyto- menadiol a abatacept; v případě inzu-

linu a ketaminu se musí zvážit, zda má IV výhody oproti SC, podle specifických klinických okolností,

- / „IM bylo lepší než IV“: epinefrin, IgG anti-HCB, pegaspargáza a některá antibiotika (ceftriaxon),
- / „IV bylo lepší než IM“: ketamin, mor- fin a sérum proti hadímu uštknutí,
- / „IM bylo lepší než SC“: epinefrin,
- / „SC bylo lepší než IM“: interferon-  $\beta$ 1a, HCG, IgG anti-HCB a morfin.

Jin se spolupracovníky k tomu doplňují, že je-li bezpečnost a účinnost dvou injekčních cest rovnocenná, měli by lékaři více vzít do úvahy preference pacienta, protože ty pacienta zajistí optimálnější adherenci k léčbě a v konečném důsledku zlepši pacientovu spokojenost. Kromě této jednoduché zásady by však konečné rozhodnutí měly ovlivnit následující faktory: charakteristika pacienta (BMI, věk, pohlaví, zdravotní stav, osobní postoje k bezpečnosti a pohodlí, předchozí zkušenosti s jinou léčbou, aktuální stav onemocnění, zdravotní gramotnost a socioekonomický stav) a faktory související s aplikací léků (místo vpichu, dávka, frekvence dávek, flexibilita ve způsobu podání).

K tomu z našich zkušeností doplňujeme, že je též třeba zvážit i otázky zázemí pacienta, neboť o úspěchu terapie může spolurozhodovat také pochopení rodinných příslušníků a jejich spolupráce.

Podle našeho názoru jsou preference pacientů i lékařů logické, a ačkoliv dotazování proběhlo v USA, jeho výsledky jsou s velkou pravděpodobností dobře přenositelné na i ČR. Podkožní aplikace je pro pacienta relativně pohodlná, může ji provádět doma a není v zásadě nikte-

rak vázán na zdravotnické zařízení, bohužel ani na kontrolu toho, zda lék vůbec použil, a zejména toho, zda jej použil správně.

### ZÁVĚR

Snažili jsme se představit faktory, které by mohly být vodítkem při výběru optimální terapie. V době, kdy byl k dispozici pouze omalizumab, řešili lékaři jiné problémy, zejména jak vůbec takovou nákladnou léčbu pacientovi poskytnout. V současné době je situace s výběrem biologického léku mnohem složitější. Léky se totiž mohou zdát jako totožné nebo jako rozdílné. Jako vždy bude velmi významným faktorem i osobní zkušenost lékaře, než si ale lékaři tyto léky ověří v podmínkách běžné klinické praxe, může být vhodné podívat se i na zkušenosti z oborů, kde s biologickou terapií lékaři začínali v poměrně masovém měřítku již před deseti až pěti lety. Například v případě inhibitorů TNF $\alpha$ , kde je dostupných celkem pět molekul (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab a golimumab), je jediná, která se musí aplikovat nitrožilně (infliximab). Přesto podíl této molekuly na trhu činí 43 %, a to za situace, kdy tři (infliximab, etanercept a adalimumab) z těchto pěti léků již mají na trhu značné množství tzv. biosimilars.

Jsme toho názoru, že dostupnost více léků nepředstavuje pro lékaře žádnou komplikaci z hlediska výběru optimální terapie. Pro pacienta pak znamená poměrně snadnou možnost „přejít“ z jedné terapie na druhou, pokud se ukáže, že je to třeba.

### LITERATURA

1. Vidarsson G, Dekkers G, Rispen T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol* 2014;5:520.
2. Bonilla FA. Immunoglobulin replacement therapy. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008;28:803–819.
3. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017;6:576–588.
4. Matera MG, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of reslizumab in asthma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:239–245.
5. Matera MG, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Monoclonal antibodies for severe asthma: Pharmacokinetic profiles. *Respir Med* 2019;153:3–13.
6. Wang B, Yan L, Yao Z, Roskos LK. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Benralizumab in Healthy Volunteers and Patients With Asthma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017;6:249–257.
7. Yan L, Wang B, Chia YL, Roskos LK. Population Pharmacokinetic Modeling of Benralizumab in Adult and Adolescent Patients With Asthma. *Clin Pharmacokinet* 2019;58:943–958.
8. Chanez P, McDonald M, Garin M, Murphy K. Early decreases in blood eosinophil levels with reslizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1653–1655.
9. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al.; MENSA Investigators. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198–1207.
10. Chupp G, Lugogo NL, Kline JN, et al. Rapid Onset of Effect of Benralizumab on Morning Peak Expiratory Flow in Severe, Uncontrolled Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122:478–485.
11. Liddament M, Husten J, Estephan T, et al. Higher Binding Affinity and in vitro Potency of Reslizumab for Interleukin-5 Compared With Mepolizumab. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:291–298.
12. Smith A, Manoli H, Jaw S, et al. Unraveling the effect of immunogenicity on the PK/PD, efficacy, and safety of therapeutic proteins. *J Immunol Res* 2016;2016:2342187.
13. Haniffa M, Gunawan N, Jardine L. Human skin dendritic cells in health and disease. *J Dermatol Sci* 2015;77:85–92.

14. Fathallah AM, Bankert RB, Balu-Yer SV. Immunogenicity of subcutaneously administered therapeutic proteins – a mechanistic perspective. *AAPS J* 2013;15:897–900.
15. Jackson K, Bahna SL. Hypersensitivity and Adverse Reactions to Biologics for Asthma and Allergic Diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;16:311–319.
16. Jaworowicz D, Fiedler-Kelly J, Rabinovich-Guilatt L, Bond M. The steady-state pharmacokinetic (PK) profile across a range of patient body weight categories supports weight-based dosing for intravenous (IV) reslizumab. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:A1389.
17. Mukherjee M, Aleman Paramo F, Kjarsgaard M, et al. Weight-adjusted Intravenous Reslizumab in Severe Asthma with Inadequate Response to Fixed-Dose Subcutaneous Mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:38–46.
18. [https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/48\\_02.pdf](https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/48_02.pdf)
19. Broder MS, Chang EY, Ory C, et al. Adherence and Persistence With Omalizumab and Fluticasone/Salmeterol Within a 20. Managed Care Population. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:148–157.
20. Rubin DT, Mittal M, Davis N, et al. Impact of a Patient Support Program on Patient Adherence to Adalimumab and Direct Medical Costs in Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Ankylosing Spondylitis. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23:859–867.
21. Murage MJ, Tongbram V, Feldman SR, et al. Medication Adherence and Persistence in Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: A Systematic Literature Review. *Patient Prefer Adherence* 2018;12:1483–1503.
22. Gelhorn HL, Balantac Z, Ambrose CS, et al. Patient and Physician Preferences for Attributes of Biologic Medications for Severe Asthma. *Patient Prefer Adherence* 2019;13:1253–1268.
23. Jin JF, Zhu LL, Chen M, et al. The optimal choice of medication administration route regarding intravenous, intramuscular, and subcutaneous injection. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:923–942.