

Monoklonální protilátky pro léčbu astmatu v terénu obezity

J. M. Hartinger^{1*}, V. Vaněček^{2*}, T. Slisz³, M. Vetchá⁴, M. Teřl⁵

¹Oddělení klinické farmakologie a farmacie, Farmakologický ústav, 1. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze; ²Ústav farmakologie a toxikologie, LF UK Plzeň;

³Oddělení alergologie a Klinické imunologie, Pneumologická klinika, 1. LF UK a Fakultní Thomayerova nemocnice v Praze;

⁴Ústav farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta MUNI, Brno;

⁵Klinika pneumologie, LF UK a FN Plzeň

*Autoři k této práci přispěli stejným dílem.

SUMMARY

Monoclonal antibodies for treating asthma in obesity

The relationship between asthma and obesity is multifaceted and it goes beyond a mere association between weight gain and asthma symptoms. From a clinical perspective, obesity may modify asthma by reducing response to corticosteroid therapy, increasing the risk of exacerbations, causing a more severe course of the disease and altering the relevance of biomarkers. In obese patients, apart from pathophysiological processes, pharmacokinetics and pharmacodynamics may be affected, including the effects of monoclonal antibodies. The target processes that biological therapy aims to influence may be different in obese patients. The article discusses some recent findings about these complex and sometimes counter-intuitive pharmacotherapy issues, provides an overview of clinical study analyses aimed to assess the effect of biological therapy in obese asthma patients and discusses the pitfalls of tailored therapy in the context of pharmacology and biology of the disease.

Keywords: obesity, BMI, monoclonal antibodies, severe asthma, eosinophils, pharmacokinetics, pharmacodynamics

SOUHRN

Vztahy mezi astmatem a obezitou jsou komplexní a jdou nad rámec prosté asociace mezi vzestupem hmotnosti a příznaky astmatu. Z klinického pohledu obezita může modifikovat astma – snižovat odpověď na léčbu kortikoidy, zvyšovat riziko exacerbací, vést k těžšímu průběhu onemocnění a měnit výpovědní hodnotu biomarkerů. U obézních pacientů může být kromě patofyziologických procesů ovlivněna také farmakokinetika a farmakodynamika (FK/FD) léčiv, včetně monoklonálních protilátek. Cílové procesy, které se snažíme biologickou léčbou ovlivnit, mohou být u obézních pacientů odlišné od pacientů neobézních. Článek komentuje některé současné poznatky o této komplexní a někdy kontra-intuitivní lékové problematice, podává přehled analýz klinických studií zaměřených na zhodnocení efektu biologické léčby u obézních astmatiků a diskutuje úskalí individualizace léčby v kontextu farmakologie a biologie onemocnění.

Klíčová slova: obezita, BMI, monoklonální protilátky, těžké astma, eozinofily, farmakokinetika, farmakodynamika

ÚVOD

Obezita je u pacientů s astmatem častá komorbidita [1,2]. Vztahy mezi astmatem a obezitou jsou komplexní a jdou nad rámec prosté asociace mezi vzestupem hmotnosti a příznaky astmatu [2]. Ast-

ma komplikované obezitou se může prezentovat jako astma eozinofilního, nebo non-eozinofilního typu [3]. Z klinického pohledu obezita může modifikovat astma – snižovat odpověď na léčbu kortikoidy, zvyšovat riziko exacerbací, vést k těžšímu průběhu onemocnění a měnit výpovědní hodnotu biomarkerů

používaných při hodnocení léčebné odpovědi a managementu farmakoterapie. U obézních pacientů navíc kromě patofyziologických procesů může být ovlivněna také farmakokinetika léčiv, včetně léčiv biologických. V případě indikace biologické léčby u obézního pacienta proto mohou k účinkům monoklonálních protilátek, až případnému selhání léčby přispívat jak faktory na straně choroby jako takové (obtěžněji léčitelný fenotyp astmatu), tak i aspekty ovlivnění farmakokinetiky (FK)/farmakodynamiky (FD).

VLIV OBEZITY NA FARMAKOKINETIKU MONOKLONÁLNÍCH PROTILÁTEK

Vliv obezity na efektivitu biologické léčby je popisován nejenom u astmatu. Je zajímavé, že většinou nejsou ovlivněna stejnou měrou všechna biologická léčiva používaná v dané indikaci. Například v rámci terapie revmatoidní artritidy obezita ovlivňuje především efekt anti-TNF terapie, ale nikoliv např. tocilizumabu (anti-IL6) [4]. K tomu pravděpodobně dochází kvůli vyšší hladině TNF u obézních pacientů, a tedy relativnímu poddávkování. Clearance (CL) protilátek totiž stoupá v případě, že je v těle přítomno větší množství jejich cílových antigenů [5] a rovněž se v tomto případě zvětšuje jejich zdánlivý distribuční objem (Vd), pokud je cílový antigen kumulován ve tkáních [6]. Tato skutečnost se v astmatologii odráží např. v dávkování omalizumabu, kdy je třeba při výpočtu dávky přihlídnout i ke koncentraci IgE, proti kterým je namířen [7]. V podstatě to znamená, že v případě, kdy se protilátky vyváží na cílové struktury, klesne rychleji jejich koncentrace v plazmě, což v rámci farmakokinetické analýzy popisujeme buď jako zrychlenou clearance, nebo zvětšení distribučního objemu.

Kromě úvah o změnách farmakokinetiky u obézních je nutno brát v úvahu i farmakodynamiku jednotlivých protilátek a jejich mechanismus působení. Například u protilátky trastuzumab (anti-HER2/neu v terapii karcinomu prsu a žaludku), kde se uplatňuje mechanismus zprostředkovaný buněčnou cytotoxicitou (ADCC – antibody dependent cell mediated cytotoxicity), bylo *in-vitro* ukázáno, že adipocyty mechanismus ADCC inhibují sekrecí solubilních faktorů [8]. Také např. mechanismus účinku benralizumabu je založen na ADCC a klíčová je role NK buněk, jejichž funkce mohou být obezitou alterovány, a samotná ADCC je také další eliminační cestou řady dalších monoklonálních protilátek [6,9].

Jiný příklad přináší European Public Assessment Report (EPAR) Evropské lékové agentury pro reslizumab, který uvádí vyšší clearance (CL) a větší distribuční objem (Vd) u obézních pacientů. Pochopitelně tedy zůstává zhruba stejný, ale obézní pacienti mají nižší hladiny. Proto je třeba lék dávkovat na základě tělesné hmotnosti [10]. Přes tyto popsání

zákonitosti jsou při terapii monoklonálními protilátkami velice často aplikovány dávkovací režimy, které využívají velkého terapeutického indexu těchto léčiv a používají dávky, které jsou dostatečně vysoké, aby zajistily efektivní koncentrace pro většinu pacientů, nehledě na variabilitu ve farmakokinetice. To může v některých případech přinášet problémy v klinické praxi nebo v klinických studiích. Například při klinickém testování s. c. podání reslizumabu (v současnosti registrovaná pouze i. v. forma) byla pravděpodobně ve snaze o redukci dávky a její fixaci zvolena dávka 110 mg s. c. pro všechny pacienty. Došlo tak k poddávkování subjektů s větší tělesnou hmotností, které měly nižší údolní hladiny a následně více exacerbací astmatu než pacienti s vyššími údolními hladinami [11]. Fixní dávkovací (s. c.) režimy obecně mají řadu důležitých výhod a jsou preferovány například proto, že vedou ke snížení pravděpodobnosti lékových chyb [12], navíc v době pandemie covid-19 se ukázala jako důležitá pragmatická výhoda možnost domácího podání medikace s. c., bez nutnosti návštěv zdravotnických zařízení [13]. V případě reslizumabu (IgG4) však nelze vyloučit, že snaha o maximální simplifikaci terapie vedla v konečném důsledku k neúspěchu s. c. podání fixní dávky a zároveň lze předpokládat, že do budoucna v upravených dávkách tento lék s touto cestou podání v klinických studiích uspěje.

Některé farmakologické práce na základě *in silico* simulací a známých farmakokinetických parametrů různých protilátek popisují podobný rozptyl plazmatických hladin při dávkování fixním jako při dávkování podle antropometrických parametrů (např. hmotnost, tělesný povrch aj.). Jejich autoři popisují, že je to způsobeno tendencí k předávkování pacientů s malou hmotností při podávání fixních dávek, a naopak tendenci k předávkování pacientů s velkou hmotností, při dávkách dle antropometrického parametru (celkově je tak předávkováno podobné množství uvažovaných subjektů, ale jedná se o rozdílné skupiny při obou typech dávkování) [14]. Úpravy fixních dávek u malých pacientů (např. u dětí) jsou doporučeny i v SPC některých přípravků (např. dávkování mepolizumabu u dětí 6–11 let pro indikaci astma je 40 mg, dále např. změny dávek u adalimumabu aj.). Zdá se tedy, že ideální by mohlo být dávkování podle „dávkovací“ hmotnosti, která je určena s přihlídnutím k rozdílnému tělesnému složení jednotlivých pacientů a v závislosti na indikaci. Obézní pacienti by tak měli nižší „dávkovací“ hmotnost, neboť by se nezapočetla celá tuková hmota s menší penetrací léčiva [15]. Racionální podmínkou je však znalost vztahů mezi dávkou/hladinou mAb a specifickým biologickým/klinickým účinkem protilátky v dané konkrétní indikaci. Například v případě mepolizumabu byly vyhodnocovány v klinických studiích s astmatem dávky v rozmezí 75 mg i. v. (ekvivalent 100 mg s. c.) až 750 mg i. v. 1× za 4 týdny; vysoké dávky nevedly ke zvýšení účinku ve smyslu

snížení exacerbací astmatu. Aktuální práce také poukazují hlouběji na biologickou specifitu účinku 100 mg mepolizumabu s. c. u astmatiků – léčba mepolizumabem mj. zřejmě nezpožďuje diferenciaci eozinofilů, ale spíše potlačuje počty proliferujících IL5R-alfa exprimujících eozinofilních progenitorů a moduluje rovnováhu těchto buněk mezi tkáněmi a krevním kompartmentem (medián hodnoty BMI pacientů ve studii ve větvi s mepolizumabem byl 28,9) (IQR 24,6–35,1) [16]. U dalších protilátek v léčbě astmatu takto detailní vzhled do mechanismu zatím není dispozici. Lze však předpokládat, že do budoucna bude při léčbě eozinofilních onemocnění třeba zohledňovat jak samotné počty buněk, tak i jejich funkční stav [17–19].

Přístupy k individualizaci dávek protilátek by tedy mohly být různé, nejsou však zatím pro většinu léčiv validované. Jeden ze způsobů, jak zjistit „dávkovací“ hmotnost, je vypočítat „adjusted body weight“ (ABW), která vychází z ideální tělesné hmotnosti a připočítává 40 % hmotnosti z „nadváhy“ pacienta [15]. Dostáváme se tak v podstatě k dávkování podle hmotnosti hydrofilního kompartmentu, který ale může být vhodný i pro dávkování protilátek, pokud jejich cílový antigen není rovnoměrně distribuován do hydrofilní i do tukové tkáně. Výpočtem ABW je možno alespoň elementárně zohlednit rozdílné tělesné složení obézních pacientů (větší poměr tukové tkáně k celkové tělesné tkáni) oproti pacientům neobézním. Vyšetřovací metody jako bioelektrická impedance a další umožňují ještě přesnější rozlišení tělesných kompartmentů než teoretické výpočty. Rozlišujeme např. sarkopenickou obezitu oproti obezitě pacienta „v kondici“, který má vzhledem k nutnosti pohybovat hmotnějším tělem svalovou tkáň vyvinutější oproti stejně vysokým neobézním pacientům. Pro omezenou dostupnost a složitost nejsou však tyto metody k určování dávek léčiv běžně využívány [15].

Jedním ze sofistikovaných způsobů personalizované medicíny je úprava dávek léčiv na základě změřených hladin a znalosti farmakokinetiky – terapeutické monitorování léčiv (therapeutic drug monitoring, TDM). Je však třeba podotknout, že jednoznačné vztahy mezi hladinou podávaných monoklonálních protilátek a jejich terapeutickým účinkem u astmatu dosud nebyly dostatečně prostudovány, a TDM tedy nemůže být zatím běžně používáno. Jedná se však o slibnou metodu do budoucna a aktuálně probíhají studie s úpravami dávek podle terapeutických hladin například u omalizumabu [20].

VLIV OBEZITY NA METABOLICKÝ ZÁNĚT, FARMAKODYNAMIKU BIOLOGIK, BIOMARKERY A PRŮBĚH ASTMATU

V tukové tkáni obézního člověka je až desetkrát vyšší zastoupení buněk zánětu v porovnání s tukovou tkání štíhlého člověka a tyto buňky mají odliš-

né složení i funkční aktivitu. V tukové tkáni štíhlého člověka převažují makrofágy subsetu M2 nebo M2c, které tvoří cytokiny s převážně negativními regulačními dopady na zánět, např. IL-10, IL-4, IL-5, IL-13. Homeostatické regulace v tukové tkáni štíhlých jsou dále doplněny o T lymfocyty subsetu Treg a Th2. Prokazovány jsou rovněž regulační B lymfocyty Breg. Je doloženo, že k celkově **protizánětlivému** nastavení tukové tkáně štíhlých osob přispívají rovněž eozinofilní granulocyty tvorbou IL-13 [21]. Naopak **prozánětlivý** stav navozený zvýšenou produkcí IL-6 v tukové tkáni obézních [22], stejně jako zánět jiného původu, může být nezávislý faktor, který urychluje odbourávání proteinů, protilátky nevyjímaje. Tak např. i zánětlivá kachektizace při nádorovém onemocnění může urychlovat eliminaci biologických léčiv [6].

Vliv obezity na průběh astmatu se přičítá, mimo jiné, prozánětlivé aktivitě tukové tkáně a dysregulaci epiteliální bariéry [23]. Právě v tukové tkáni mají významnou fyziologickou úlohu eozinofily, aktivita eozinofilů v tukové tkáni může ovlivňovat eozinofily v dalších tělních kompartmentech [24] a měnit jejich distribuci či kinetiku v krvi, tkáni a sputu. Mění se také aktivita a funkce dalších buněčných typů, například efektorových NK buněk [9]. Přestože je obezita spojována s vyšším počtem eozinofilů v periferní krvi, ale s nízkým počtem eozinofilů ve sputu, mohou být u obézních pacientů Type 2-high cílené terapie prospěšné i při absenci eozinofilie sputa. Kinetika eozinofilů je totiž alterovaná a dochází k jejich retenci v submukóze dýchacích cest [2,25]. Výpovědní hodnota biomarkerů typických pro astma, jako je hodnota eozinofilů či FeNO, může tak být u obézních astmatiků změněna [26], a s tím také může souviset změna terapeutické hodnoty monoklonálních protilátek používaných k léčbě. Astma spojené s obezitou je považováno za specifický fenotyp astmatu a je určitým paradoxem, že obézní pacienti obecně nebývají vždy dostatečně zastoupeni v klinických studiích (problém populační diverzity) [26]. Biologická variabilita, dynamika onemocnění či změny v cílových strukturách nebo aktivitě buněk (například v důsledku komorbidit, jako je obezita) mohou mít zásadní význam pro variabilitu lékových hladin, které se tak mohou měnit v průběhu onemocnění u konkrétního pacienta i v čase, a mohly by ovlivnit interpretaci hladin podávaných biologických léčiv při TDM (viz výše).

Doporučené postupy pro léčbu astmatu v aktuálních zněních zasazují nadváhu a obezitu do kontextu fenotypizace léčby a doporučují zohlednit význam komorbidit, včetně obezity, například při posouzení odpovědi k biologické léčbě (GINA, EAACI 2021) [27,28]. Současný český doporučený postup pro léčbu astmatu v rámci cílené (precizní) léčby pragmaticky ukotvuje personalizovaný přístup k léčbě, včetně zohlednění vlivu věku, nadváhy/obezity, komorbidit, exprese receptorů atp. na straně pacientů, a odlišnosti ve farmakokinetice/farmakodyna-

mice a jiných vlastnostech léčiv, které v dosavadních studiích nemusely být plně zohledněny [29]. Obezita je logickým léčebným cílem („treatable trait“), jehož léčba může pomoci i při kontrole astmatu, nicméně „je-li obezita fenotypovou manifestací složitějších metabolických alterací přispívajících k rozvoji astmatu, tak intervence vedoucí ke snížení hmotnosti bez přímého ovlivnění metabolických drah pravděpodobně budou v prevenci a kontrole astmatu pouze částečně efektivní“ [29].

Nejen z výše diskutovaných farmakologických, ale také z biologických důvodů je možné uvažovat o vlivu obezity na klinickou odpověď léčby T2 cílenými biologiky (snížení četnosti exacerbací, subjektivní vnímání odpovědi na léčbu apod.). To se odráží i v recentních analýzách v podstatě všech dostupných biologik, publikovaných aktuálně formou článků či abstraktů. Vedle narůstajícího počtu real-world evidence (RWE) byly u všech biologik provedeny analýzy výsledků účinnosti studií fáze III podle kategorií BMI či dle hmotnosti (kg) a tato data byla recentně publikována. Značná variabilita definicí odpovědi na léčbu v dostupných studiích a RWE, různá tíže astmatu ve studovaných populacích pacientů či použití různých způsobů vyjádření kategorií hmotnosti (kg či BMI) znesnadňuje jednoduchá srovnání či přímé závěry a zvyšuje heterogenitu diskutovaných výsledků. I na tento fakt je cílem čtenáře upozornit. V níže uvedeném komentáři k jednotlivým monoklonálním protilátkám pro léčbu astmatu byl proto důraz kladen na souhrn dostupných post-hoc, analýz vycházejících z registračních studií, resp. studií fáze 3, nikoliv na vyčerpávající souhrn RWE.

Je zřejmé, že v současné době zatím pro jednotlivé monoklonální protilátky nelze vždy dobře a jednoznačně identifikovat, který z výše popsanych dopadů obezity má dominantní vliv na FK a eventuálně FD. Také detailní imunologické mechanismy působení mAB u pacientů, např. vliv blokáce signalizace IL-5 na ovlivnění těsných spojení epitelální bariéry a dalších typů buněk, kromě eozinofilů, jsou teprve nyní objasňovány u některých typů astmatu (např. astma s nosními polypy, AERD) [19].

MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY POUŽÍVANÉ V TERAPII ASTMATU

V případě **mepolizumabu** (IgG1, anti-IL5, dávkování 100 mg s. c. fixně každé 4 týdny) byla post-hoc analýze podrobena data **těžkých eozinofilních astmatiků** ze studií fáze 3 (MENSA, MUSCA) a výsledek vyjádřen v podskupinách dle kategorií BMI ≤ 25 , > 25 –30, > 30 kg/m² s průměrnou eozinofilií 310–320 buněk/ μ l. Snížení četnosti exacerbací astmatu ve srovnání s placebem bylo konzistentně patrné (RR 0,38; 0,45; 0,51 pro BMI ≤ 25 , > 25 –30, > 30), a i když hodnoty relativního rizika s narůstajícím BMI stoupaly, byl signifikantní benefit prokázán ve všech podskupinách [12]. Již dříve

byla provedena clusterová analýza studie DREAM, která charakterizovala odpověď na mepolizumab. Skupina (cluster) pacientů s astmatem, fenotypově charakterizovaná průměrným věkem 50 let, ženským pohlavím, vyšší reverzibilitou dýchacích cest a obezitou a současně přítomností dalších komorbidit (vzestup hmotnosti, hypertenze, úzkosti), byla spojena s lepší odpovědí při podání mepolizumabu. Tato studie zkoumala efekt všech tří dávek mepolizumabu hodnocených ve studii DREAM (75 mg, 250 mg, 750 mg i. v. každé 4 týdny). Vzhledem ke zjištění, že všechny tři dávky měly ale ve studii DREAM podobnou účinnost ve smyslu snížení exacerbací, byla v této práci analyzována data ze všech aktivních větví dohromady [30]. Recentně publikovaná RWE studie z jednotlivých center na menších skupinách pacientů nenaznačují vliv BMI na efektivitu mepolizumabu [31–33]. Liu et al. v post-hoc analýze studie OSMO (n = 145) (analýza hodnotící možnost switchu z omalizumabu na mepolizumab při překryvu fenotypů) aktuálně dále diskutuje, že pacienti s těžkým eozinofilním astmatem, kteří nebyli optimálně kontrolováni na léčbě omalizumabem, mohou klinicky významně benefitovat z léčby mepolizumabem, a to bez ohledu na komorbiditu (nosní polypóza, aspirinová intolerance, gastroezofageální reflux), hmotnost (kg) či BMI. Snížení četnosti exacerbací astmatu po switchu z omalizumabu na mepolizumab bylo patrné ve všech hodnocených podskupinách BMI (alespoň o 50 %), ačkoliv jednotlivé kvartily výchozích hodnot BMI se mezi sebou odlišovaly šířkou konfidenčního intervalu (95% CI) a dosaženým RR (RR 0,46; 0,25; 0,39 a 0,43 pro BMI < 25 , 25–30, 30– < 35 a ≥ 35) [34].

Analýza výsledků léčby dle BMI byla provedena také u **benralizumabu** (IgG1, anti-IL5 receptor, ADCC, 30 mg s. c. fixně à 8, nebo 4 týdny) ve studiích SIROCCO a CALIMA, kdy byl porovnán efekt léčby proti placebu také ve skupinách pacientů podle BMI (< 25 , ≥ 25 –30, ≥ 30 kg/m²) s průměrnou periferní eozinofilií přibližně 570–430 buněk/ μ l. Bylo zjištěno, že při s. c. dávkování 30 mg každých 8 týdnů byl terapeutický efekt na četnost exacerbací u obézních (BMI ≥ 30) pacientů s těžkým eozinofilním astmatem nižší (RR 0,51; 0,43 a 0,82 pro BMI < 25 , ≥ 25 –30 a ≥ 30). Je pozoruhodné, že obdobný výsledek byl konzistentně patrný i při frekventnějším dávkování 30 mg každé 4 týdny (RR 0,48; 0,45 a 0,81 pro BMI < 25 , ≥ 25 –30 a ≥ 30), tedy při vyšší expozici [35]. Zdá se tedy, že za snížením efektu léčby zde zřejmě nestojí změny farmakokinetiky, ale nižší efektivita mAB u rozdílného fenotypu astmatu u obézních pacientů. Jak bylo zmíněno výše, v mechanismu účinku benralizumabu se uplatňuje ADCC a klíčová je role NK buněk, jejichž funkce mohou být obezitou alterovány. Míra aktivity NK buněk je v současnosti studována i v souvislosti se sub-optimální odpovědí na benralizumab [36,37].

Analýza účinnosti dle hmotnosti byla u **těžkých astmatiků** také provedena u **reslizumabu** (IgG4,

anti-IL5, 3 mg/kg i. v. každé 4 týdny). Na rozdíl od dvou výše uvedených protilátek, byly v provedené analýze srovnávány pouze dvě podskupiny: „nízká hmotnost – do 70 kg“ a „vysoká hmotnost – nad 70 kg“. Bohužel zde nebyla provedena analýza podle WHO klasifikace BMI. Skupina „do 70 kg“ zahrnovala cca 65 % s normálním BMI a 29 % pacientů s nadváhou a skupina „nad 70 kg“ zahrnovala 11 % s normálním BMI a 89 % pacientů s nadváhou, přičemž normální BMI bylo definováno jako 18,5–24,99 a nadváha nad 25. V takto definovaných skupinách byl výsledek léčby podobný [38]. Bylo by však zajímavé vědět, jaký by byl výsledek u pacientů v kategorii s BMI > 30, neboť distribuční objem IgG protilátek obecně nestoupá přímo lineárně s hmotností a při lineárním dávkování (mg/kg) může paradoxně docházet k naddávkování i. v. protilátky u obézních pacientů (viz výše) [39]. Nabízí se tedy otázka racionálnosti takového dávkování. V analýze responderů reslizumabu bylo taktéž pozorováno, že vyšší míra odpovědi se vyskytovala u pacientů spíše s nižším BMI, s nazálními polypy a pozdějším nástupem astmatu [40].

V případě **dupilumabu** (IgG4, vazba na podjednotku IL4Ra, 200 mg s. c. každé 2 týdny s 400 mg loading dose a 300 mg s. c. každé 2 týdny s 600 mg loading dose) byla provedena post-hoc analýza studie fáze III QUEST a byl vyhodnocován vliv BMI na účinnost dupilumabu u pacientů **se středně těžkým až těžkým astmatem**, s anamnézou alespoň jedné exacerbace v předchozím roce. U takto definované skupiny astmatiků (tj. bez plně vytěžené standardní léčby) se zvýšenou hladinou eozinofilů (≥ 150 b/ μ l) a/nebo FeNO (≥ 25 ppb) dupilumab snížil výskyt těžkých exacerbací podobně v hodnocených kategoriích BMI (snížení exacerbací vs. placebo při BMI < 25 o 50 % a 59 %, BMI 25–30 o 53 % a 67 %, BMI > 30 o 58 % a 46 % při dávce 200 mg, resp. 300 mg každé dva týdny) [41]. Je zajímavé, že na rozdíl od ostatních monoklonálních protilátek zasahujících do mechanismů eozinofilního zánětu byla u dupilumabu pozorována v malé studii možná asociace efektu léčby se vzestupem hmotnosti u pacientů léčených pro atopickou dermatitidu (follow up alespoň 6 měsíců) [42]. Mechanismus tohoto účinku je nejasný (autoři spekulují mj. o interferenci se signalizací IL-4alfa).

V případě nejdéle dostupné monoklonální protilátky **omalizumabu** (IgG1, anti-IgE, která se dává dle tělesné hmotnosti a IgE hladin), byla recentně provedena post-hoc analýza studií fáze III, která studovala vliv BMI na odpověď u dospělých pacientů **se středně těžkým až těžkým alergickým astmatem** (hladina eos 280–339 b/ μ l). Efekt ve smyslu snížení exacerbací a dalších proměnných byl patrný bez ohledu na kategorii BMI [43]. Naproti tomu v retrospektivní studii vyhodnocující data u 340 **těžkých astmatiků**, jejichž astma bylo nekontrované i přes léčbu ICS/LABA případně další medikací, byla obezita (BMI > 30) vyhodnocena jako faktor, který může snižovat efektivitu léčby

omalizumabem [44]. Rovněž Gu et al. popisují v malé studii na 45 pacientech nižší efektivitu terapie omalizumabem u pacientů s vyšším BMI, a to přestože byl lék dávkován na celkovou tělesnou hmotnost, a lze tedy předpokládat, že při stejné hladině IgE by obézní pacienti měli být relativně nad dávkováni (dávky nebyly dle ABW, ale dle celkové hmotnosti) [45].

ZÁVĚR

Obezita patří k jedné z nejčastějších komorbidit astmatu. Je faktorem, který může ovlivnit osud řady léčiv, včetně monoklonálních protilátek, a to značně specificky a někdy kontra-intuitivně. Obezita na rozdíl od jiných běžných komorbidit astmatu významněji ovlivňuje nejen vlastní onemocnění, ale může modifikovat FD i FK monoklonálních protilátek. Význam farmakokinetických změn je nutno zasadit do biologických souvislostí a interpretovat v kontextu změn na straně onemocnění – při vyšším BMI dochází k významnému ovlivnění charakteru chronického zánětu, s dopady na patofyziologii a průběh astmatu. Cílové procesy, které se snažíme ovlivnit, tak mohou být u obézních pacientů odlišné od pacientů neobézních. Spíše než hledat obecná pravidla, je pro posouzení komplexních vztahů mezi obezitou a biologickou léčbou vhodné seznámit se s konkrétní protilátkou, detailním mechanismem působení, výpovědní hodnotou biomarkerů při obezitě a dostupnými klinickými daty. Zohlednění obezity při individualizaci biologické léčby je pragmatickým krokem, podporovaným doporučenými postupy pro léčbu astmatu, a v budoucnu lze očekávat další precizaci indikací a dávkování u biologické léčby.

LITERATURA

1. Terl M et al. Four seasons of Czech asthma study: asthma characteristics and management reality in the Czech Republic. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma* 2020; 57(8):898–910.
2. Bantula M et al. Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation. *Journal of clinical medicine* 2021; 10(2):169.
3. Amaral R et al. Having concomitant asthma phenotypes is common and independently relates to poor lung function in NHANES 2007–2012. *Clinical and translational allergy* 2018; 8:13.
4. Shan J, Zhang J. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2019; 86(2):173–183.
5. Ordas I et al. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91(4):635–646.
6. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017; 6(9):576–588.
7. Hochhaus G et al. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy.

- cy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(6):491–498.
8. Duong MN et al. Adipose cells promote resistance of breast cancer cells to trastuzumab-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Breast cancer research: BCR* 2015; 17:57.
 9. Viel S et al. Alteration of Natural Killer cell phenotype and function in obese individuals. *Clinical immunology* 2017; 177:12–17.
 10. Hartinger J, Vaněček V, Teřl M. Klinicko-farmakologické aspekty biologické a cílené léčby. *Revue Farmakoterapie* 2019; 6:9–15.
 11. Bernstein JA et al. Effect of fixed-dose subcutaneous reslizumab on asthma exacerbations in patients with severe uncontrolled asthma and corticosteroid sparing in patients with oral corticosteroid-dependent asthma: results from two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 2020; 461–474.
 12. Albers FC et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respiratory research* 2019; 20(1):169.
 13. Teřl M. Biologická léčba astmatu. *Acta Medicinæ* 2020; 8:30–33.
 14. Wang DD et al. Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. *J Clin Pharmacol* 2009; 49(9):1012–1024.
 15. Pilkova A, Hartinger MJ. Změny farmakokinetiky léčiv u obézních pacientů. *Vnitřní lékařství* 2020; 66(8):465–471.
 16. Hassani M et al. Treatment with Anti-IL5 (Mepolizumab) Restores Eosinophil Kinetics in Blood and Sputum in Patients with Eosinophilic Asthma. *Cell Reports Medicine* 2021; 1–75.
 17. Jesenak M, Schwarze J. Lung eosinophils-A novel „virus sink“ that is defective in asthma? *Allergy* 2019; 74(10):1832–1834.
 18. Novosad J, Krčmová I. Do we interpret the peripheral blood eosinophil count in asthma correctly? *Alergie* 2021; 23(2):115–122.
 19. Buchheit KM et al. Mepolizumab targets multiple immune cells in aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2021; 148(2):574–584.
 20. Kroes JA et al. Optimizing omalizumab dosing in severe asthma-the exploration of therapeutic drug monitoring. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 2021; 9(3):1408–1410.
 21. Krejsek J, Andrys C, Krčmová I. *Imunologie člověka* 2016; Hradec Králové: Garamon.
 22. Bastard JP et al. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 1999; 99(16):2221–2222.
 23. Perotin JM et al. Epithelial dysregulation in obese severe asthmatics with gastro-oesophageal reflux. *The European respiratory journal* 2019; 53(6):1–7.
 24. O'Sullivan, J.A. and B.S. Bochner, Eosinophils and eosinophil-associated diseases: An update. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2018. 141(2); p. 505–517.
 25. Brightling CE, Tobin AB, Milligan G. Fatty airways: a source of good and bad fats? *The European respiratory journal* 2019; 54(6):1902060.
 26. Peters MC et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2019; 143(1):104–113 e14.
 27. Agache I et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy* 2021; 76(1):14–44.
 28. GINA. Difficult to treat asthma in adolescent and adult patients. 2019.
 29. Kolek V. Doporučené postupy v pneumologii 2019; Maxdorf Jesenius.
 30. Ortega H et al. Cluster analysis and characterization of response to mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma. *Annals of the American Thoracic Society* 2014; 11(7):1011–1017.
 31. Crimi C et al. Real-life effectiveness of mepolizumab in patients with severe refractory eosinophilic asthma and multiple comorbidities. *The World Allergy Organization Journal* 2020; 13(9):100462.
 32. Voláková E, Zatloukal J. Mepolizumab in real-life treatment of severe eosinophilic asthma. *European Respiratory Journal* 2020; 56(suppl 64):2213.
 33. Hochmuth L, Ondrušová M, Vaněček V. Characteristics and clinical outcomes of patients with severe eosinophilic asthma receiving mepolizumab in Slovakia – retrospective non-interventional real world study. in EAACI 2021 virtual congress. 2021. poster No. 294.
 34. Liu MC et al. Benefit of switching to mepolizumab from omalizumab in severe eosinophilic asthma based on patient characteristics. *Respiratory research* 2021; 22(1):144.
 35. Hirsch I, Gopalan G, Martin U. Impact of Body Mass Index on Efficacy of Benralizumab in Patients with Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma: Pooled Analysis of the SIROCCO and CALIMA Trials, in A101. Mechanisms and clinical features of severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197:A2490–A2490.
 36. Poznanski SM et al. Asthma exacerbations on benralizumab are largely non-eosinophilic. *Allergy* 2021; 76(1):375–379.
 37. Mukherjee M et al. Sub-optimal response to benralizumab is not associated with inadequate eosinophil suppression, in EAACI 2020 poster presentation 2020.
 38. Murphy K et al. Efficacy of weight-based reslizumab dosing is consistent across body weights in post-hoc analysis. *European Respiratory Journal* 2018; 52(suppl 62): p PA1026.
 39. Hendrikx J et al. Fixed Dosing of Monoclonal Antibodies in Oncology. *The oncologist* 2017; 22(10):1212–1221.
 40. McDonald M, Garin MC. Reslizumab High-Responder and Super-Responder Asthma Patients, in A34. Asthma clinical studies I. pp A1375–A1375.
 41. Korn S et al. Dupilimab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma by Body Mass Index. *European Respiratory Journal* 2019; 54(suppl 63): p PA2753.
 42. Johansson EK et al. Weight gain in patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a cohort study. *BMC dermatology* 2020; 20(1):8.
 43. Bob Geng AD, Bongin Yoo, Janampally P, Lyon R, Haselkorn T, Holweg C, Jarjour N. Impact of Body Mass Index On Omalizumab Response In Adults With Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2020; 145(2):AB18.
 44. Sposato B et al. Factors reducing omalizumab response in severe asthma. *European journal of internal medicine* 2018; 52:78–85.
 45. Gu C et al. Obesity influences the outcomes of anti-IgE (omalizumab) therapy of asthma. *Clinical & Experimental Allergy* 2020; 50(10):1196–1199.

Došlo: 18. 7. 2021

Adresa:

PharmDr. Václav Vaněček, Ph. D.

Ústav farmakologie a toxikologie, LF UK, Plzeň

alej Svobody 1655/76

323 00 Plzeň

Česká republika

e-mail: Vaclav.Vanecek@lfp.cuni.cz