

# Novinky v diagnostice a léčbě bronchiálního astmatu

**MUDr. Jakub Novosad, Ph.D., MUDr. Irena Krčmová, CSc.**

Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Asthma bronchiale je již více než 100 let považováno za chronické zánětlivé onemocnění postihující dýchací cesty, spojené s jejich hyperreaktivitou a remodelací. Důkazem kauzální vazby mezi nemocí a zánětem je i jednoznačný klinický efekt udržovací protizánětlivé terapie, která po svém zavedení v druhé polovině minulého století dramaticky zlepšila průběh a prognózu astmatu a minimalizovala jeho letalitu. Přesto však téměř 5 % nemocných trpí závažnou formou bronchiálního astmatu se sklonem k těžkým exacerbacím, které je refrakterní ke konvenční inhalační terapii a zpravidla vyžaduje dlouhodobou léčbu systémovými kortikoidy se všemi nežádoucími důsledky. Poprvé v roce 2015 se v mezinárodních doporučeních pro léčbu bronchiálního astmatu u těchto nemocných objevilo doporučení nasadit přídatnou biologickou terapii nebo terapii ultra-dlouze působícím inhalačním anticholinergikem ještě před zahájením dlouhodobé systémové kortikoterapie, což významně zvýšilo efektivitu a bezpečnost léčby a v neposlední řadě i komfort pacientů.

**Klíčová slova:** asthma bronchiale, zánět, U-LAMA, biologické terapie.

## Bronchial asthma diagnostics and therapy highlights

Asthma bronchiale has been considered as chronic inflammatory airway disease characterized by airway hyperresponsiveness and remodeling for more than 100 years. The proof of a causal link between disease and inflammation is, among others, a clear clinical effect of maintenance antiinflammatory therapy, which dramatically improved the course and prognosis of asthma and minimized its lethality after its introduction in the second half of last century. However, there still remain almost 5% of patients suffering from severe form of the disease prone to exacerbations and resistant to conventional therapy. These patients usually need to be treated by systemic corticosteroids with plenty of adverse events. First time in 2015 have the international guidelines proposed the use of biologicals or ultralong-acting muscarinic antagonists as first line ad-on therapy instead of the oral corticosteroids initiation. This approach improves the effectiveness and safety of treatment, as well as the comfort of patients significantly.

**Key words:** asthma bronchiale, inflammation, U-LAMA, biologicals.

## Význam bronchiálního astmatu ve 21. století

Již ke konci 17. století britský lékař John Floyer vydal na svou dobu unikátní ucelenou monografii zaměřenou na bronchiální astma a byl to právě on, kdo jako první označil toto onemocnění jako záchvatovitou dušnost způsobenou zúžením dýchacích cest. Roku 1892 pak William Osler popsal astma nikoliv

pouze jako funkční, ale zároveň i jako morfologickou chorobu, jejíž podstatou je zánět dýchacích cest. Do dnešní doby byly více či méně detailně popsány mnohé příčinné mechanismy imunopatologického zánětu u bronchiálního astmatu na buněčné a molekulární úrovni, stejně tak jako jejich vztah k morfologickým i funkčním poruchám dýchacích cest (1). Důkazem zánětlivé povahy

bronchiálního astmatu může být i převratné zlepšení prognózy a průběhu onemocnění po zavedení nejprve systémových a následně i inhalačních steroidů do běžné praxe ve druhé polovině minulého století. Mohlo by se zdát, že po více než třech stech letech výzkumu astmatu již není co objevovat. Má tedy vůbec ještě smysl zabývat se v dnešní době jeho imunopatogenezí a léčbou?

Alarmujícími informacemi vybízejícími k dalšímu výzkumu astmatu i ve 21. století mohou být mimo jiné i velmi nekoherentní výsledky mezinárodních epidemiologických studií zaměřených na výskyt tohoto onemocnění, stejně tak jako neklesající výskyt těžkých forem onemocnění rezistentního na terapii. Jak je to možné? Důvodů je hned několik. Diagnóza bronchiálního astmatu se za posledních sto let téměř nezměnila. I nadále je postavena na popisné charakteristice komplexu potíží nemocného spojených s abnormalitami v dýchacích cestách (zánět a hyperreaktivita) bez jediného dostatečně specifického biomarkeru. Exaktní role zánětu, zejména u komplikovaných stavů, není doposud plně vyjasněna, a to ani ve smyslu možné indukce plicní remodelace jako nejvýznamější komplikace bronchiálního astmatu. Diagnostika astmatu tak i v dnešní době spočívá zejména v důsledném vyloučení všech stavů, které mohou navodit, imitovat či ovlivnit klinické známky poškození dýchacích cest v podobě jejich variabilní obstrukce a zánětu, a velmi často je zatížena subjektivitou a nezanedbatelnou chybovostí. Navíc je léčba u pacientů s formou onemocnění refrakterní ke konvenční protizánětlivé a bronchodilatační terapii i nadále předmětem diskuzí.

## Výskyt bronchiálního astmatu

Předpokládá se, že v současné době trpí bronchiálním astmatem více než 300 milionů lidí (jen v České republice je to každé desáté dítě a téměř každý dvanáctý dospělý), z čehož jich 250 tisíc každoročně na následky bronchiálního astmatu zemře. Lokální statistiky prevalence této choroby se však podle největších mezinárodních epidemiologických studií (zejména z definičních důvodů zmíněných výše) poměrně významně liší, a to od 2 % v Estonsku (dle studie ECRHS I–III, The European Community Respiratory Health Survey, 1991–1994) až po 19,8 % v Portugalsku (dle studie GA<sup>2</sup>LEN, The Global Allergy and Asthma Network of Excellence, 2008–2015) (2).

V České republice poskytují spolehlivá epidemiologická data Státní zdravotní ústav (SZÚ), který se tradičně zaměřuje na výskyt astmatu a dalších respiračních onemocnění u dětí, zejména v Moravskoslezském kraji. Podle zatím posledního uceleného šetření z roku 2015 se v této oblasti astma vyskytuje u 11,2% dětí, zatímco ve zbytku republiky toto číslo v roce 2011 dosahovalo „pouze“ 9,6% (zdroj [www.szu.cz](http://www.szu.cz)).

Zaměříme-li se na prevalenci oněch zmínovaných nejzávažnějších forem onemocnění, které vykazují sklon k těžkým exacerbacím a rezistenci k léčbě, dostaneme se do ještě komplikovanější situace. Definice toho, co lze považovat za tuto formu astmatu, se napříč odbornými společnostmi liší a díky tomu je nesmírně obtížné tuto kohortu pacientů odhalit ještě před tím, než se začnou objevovat ireverzibilní komplikace (3, 4). Naše národní doporučení z roku 2015 jsou v tomto ohledu velmi praktickým a užitečným návodem. Tíže bronchiálního astmatu je v nich odvozována od intenzity terapie potřebné k udržení jeho plné kontroly (tj. stavu, kdy nemocný netrpí denními ani nočními příznaky, nepotřebuje žádnou úlevovou medikaci, není limitován v běžných denních aktivitách a má normální plicní funkce). Pro ty pacienty, u nichž kontroly nad onemocněním není možno dosáhnout vůbec, je zaveden termín „Problematické těžké astma“ (PTA), který v sobě obsahuje dvě formy: „Obtížné léčitelné astma“ (OLA – kontroly nad astmatem není možné dosáhnout z důvodu nepoznaných či nedostatečně léčených komorbidit, špatné adherence k léčbě či z důvodu trvalého kontaktu se spouštěčem astmatických potíží) a „Těžké refrakterní astma“ (TRA – termín rezervovaný pro stavy, kdy je nemožnost dosažení kontroly způsobena primární rezistencí patologického procesu vůči terapii) (5). Jedním z nejzávažnějších klinických projevů ztráty kontroly nad astmatem jsou jeho exacerbace.

Není snadné odhadnout, jak velká skupina nemocných trpících bronchiálním astmatem splňuje tato kritéria. Poměrně rozsáhlá epidemiologická studie zaměřená na analýzu zdravotních dat velké populace dospělých v Nizozemí odhalila, že intenzivní léčbou je léčeno cca 23,5 % astmatiků, z nichž asi 15,2 % lze označit jako nemocné trpící těžkým refrakterním astmatem, což činí cca 3,6 % ze všech astmatiků (6).

## Teoretický koncept patogeneze bronchiálního astmatu a jeho fenotypy

Tradiční představy o patogenezi astmatu se již od roku 1892 opírají o přítomnost známek zánětu v dýchacích cestách vedoucího k bronchiální hyperreaktivitě a remodelaci s doprovodnými symptomy (7).

Obecně lze říci, že zánět, coby průřezový jev, který spojuje reakce mezi vnějšími spouštěči, genomem, proteomem a transkriptomem buněk, stojí za strukturálními (edém stěny průdušek, tvorba hlenových zátek a remodelace dýchacích cest) a funkčními změnami dýchacích cest, a nepřímo tak vede k rozvoji bronchiální hyperreaktivity. Bronchiální hyperreaktivita je základním klinickým projevem onemocnění a stojí za charakteristickými klinickými potížemi nemocných, jako je záchvatovitá dušnost, tíseň na prsou, pískání na hrudi, kašel či omezení tolerance fyzické zátěže. Zároveň je spolu s dalšími klinickými charakteristikami (zejména přítomností alergie a známek eosinofilního zánětu dýchacích cest) hlavním diskriminačním faktorem pro specifické klinické fenotypy astmatu. V našich národních doporučeních byly zakotveny tři prakticky nesmírně užitečné fenotypy bronchiálního astmatu: 1. eosinofilní alergický, 2. eosinofilní nealergický a 3. non-eosinofilní nealergický (viz Tab. 1). Tato klasifikace má velice důležité klinické a terapeutické konsekvence, jak bude zmíněno ještě dále. Příslušné buněčné a molekulární procesy imunopatologického zánětu pak definují konkrétní molekulární fenotyp či endotyp bronchiálního astmatu (8) (viz Obr. 2).

K pochopení buněčné a molekulární podstaty a regulace zánětu jako takového s ohledem na jeho mnohotvárnost a dynamiku významně přispěly mj. i práce z 90. let minulého století zaměřené na funkce pomocných T-lymfocytů. Původně dichotomický pohled opírající se o existenci dvou základních subsetů Th1 a Th2

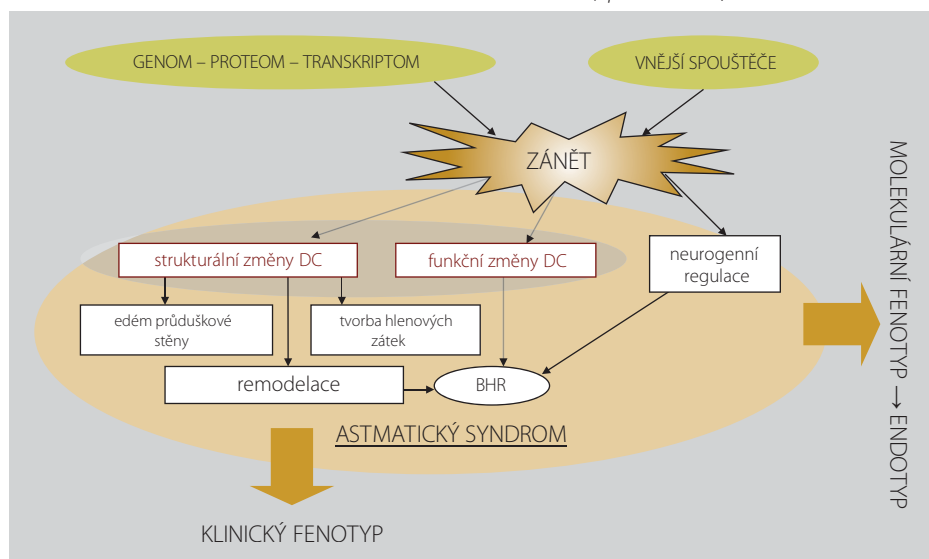
**Tab. 1.** Zánětlivé fenotypy bronchiálního astmatu (upraveno dle (5))

<b>I. Eosinofilní, alergické</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <u>dominujícím znakem je přítomnost alergie</u></li> <li>■ bývají přítomna jiná alergická onemocnění a jsou známky eosinofilního zánětu</li> <li>■ nejzávažnější formy bývají spojeny se senzibilizací na plísně</li> </ul>
<b>II. Eosinofilní, nealergické</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <u>dominujícím znakem je přítomnost významné eosinofilie</u></li> <li>■ zpravidla negativní alergologické vyšetření</li> <li>■ nejzávažnější formy bývají spojeny s intolerancí nesteroidních anti-revmatik (NSAID)</li> </ul>
<b>III. Non-eosinofilní, nealergické</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <u>chybí jak přítomnost alergie, tak eosinofilního zánětu</u></li> <li>■ negativní alergologické vyšetření</li> <li>■ často spojeno s nadváhou</li> </ul>

**Tab. 2.** Charakteristiky eosinofilního fenotypu bronchiálního astmatu (upraveno dle 5)

Parametr	Pozitivní hodnoty	Přítomnost eosinofilního fenotypu nepřímo podporují
Eosinofily v periferní krvi	≥ 4%, resp. ≥ 400/μl	■ známky významné bronchiální hyperreakivity ■ dobrá odpověď na (I)KS ■ známky klinicky relevantní alergie
ECP	≥ 20 μg	■ nosní polypy
FeNO	≥ 50 ppb	■ intolerance NSAID

**Obr. 2.** Role zánětu v konvenčním modelu bronchiálního astmatu (upraveno dle 8)



lišících se cytokinovou produkcí byl v roce 2005 rozšířen důkaz o existenci dalšího subsetu Th17, který, jak se ukázalo později, zasahuje do regulací alergického zánětu rovněž (9). V následujících letech již bylo zřejmé, že celá situace je ještě daleko komplikovanější, a do hry tak vstoupily i další fenotypově odlišné subtypy pomocných T-lymfocytů sehrávající více či méně důležité úlohy v regulaci zánětu (10). Jednotlivé choroby spojené s imunopatologickým zánětem (bronchiální astma nevyjímaje) tak je možné charakterizovat podle funkčně dominujícího subsetu.

## Novinky v diagnostice bronchiálního astmatu

Jak již bylo zmíněno výše, z deskriptivního charakteru definice bronchiálního astmatu vyplývá, že stanovení jeho diagnózy je stále prováděno v podstatě *per exclusionem*. Abychom mohli říci, že pacient trpí bronchiálním astmatem, musíme prokázat anamnestickou přítomnost charakteristických potíží (záchratovitá dušnost, tíseň na prsou, pískání na hrudi, kašel či omezení tolerance fyzické aktivity) kauzálně spojenou se spirometricky objektivizovanou variabilní bronchiální obstrukcí po systematickém vyloučení všech alternativních vysvětlení tohoto stavu. V dalším kroku je nezbytné stanovit tíži onemocnění, která se odvíjí od intenzity

terapie, jež udrží onemocnění pod klinickou i laboratorní kontrolou. Nakonec je velmi užitečné definovat o konkrétní zánětlivý fenotyp astmatu, neboť nás tento parametr zpravidla nasměruje k nejvhodnější formě terapie (viz dále). Každý astmatik by tak měl být mít krom plicních funkcí vyšetřeny minimálně i hladiny eozinofilů v periferní krvi (popř. doplněné o sérovou hladinu eosinofilního kationického proteinu – ECP), produkci NO ve vydechovaném vzduchu (FeNO – Frakce Exhalovaného NO) a měl by absolvovat i alergologické vyšetření včetně prick testů a vyšetření hladin celkového i specifických IgE (5) (viz Tab. 2). V poslední době je vyvíjen enormní tlak na výzkum dalších biomarkerů astmatu, které by byly využitelné nejen pro přesnější a rychlejší diagnostiku, ale i k odhalení potenciálně vhodných adeptů pro neustále se vyvíjející biologickou terapii a ideálně i k monitoraci efektu léčby (11, 12). V tomto ohledu se jako perspektivní jeví i vyšetření sérové hladiny periostinu (13).

V případě jakýchkoli pochybností by nemělo chybět dále ORL, kardiologické a gastroenterologické vyšetření k vyloučení nejdůležitějších komorbidit, jako jsou chronická rhinosinuitida, srdeční selhávání a refluxní choroba jícnu. Každý pacient trpící onemocněním, které se nedaří dlouhodobě uvést pod klinickou kontrolu, by

měl být vyšetřen v některém z center pro biologickou léčbu astmatu. Aktualizovaný seznam těchto pracovišť je k dispozici na webových stránkách České společnosti pro alergologii a klinickou imunologii (ČSAKI, [www.csaki.cz](http://www.csaki.cz)).

## Novinky v léčbě bronchiálního astmatu

Terapie bronchiálního astmatu se již více než 40 let opírá o dva základní pilíře – léčba zánětu dýchacích cest a léčba bronchiální obstrukce. Narozdíl od chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) u astmatu je protizánětlivá terapie nadřazenou modalitou (14). Základním kamenem terapie jsou již téměř 50 let inhalační steroidy, které jsou spolu s dalšími medikamenty podávány podle eskalačního schématu s ohledem na tíži bronchiálního astmatu (15). K průlomové změně ve strategii péče o pacienty s nejtěžšími formami choroby došlo v roce 2015, kdy mezinárodní doporučení na podkladě revize výsledků kontrolovaných studií doporučily nasazení ultra-dlouze působícího anticholinergika (tiotropium) či biologické terapie (omalizumab a později i mepolizumab nebo reslizumab) ještě před případným zahájením dlouhodobé systémové kortikoterapie. Nasazení biologické terapie vyžaduje přesnou fenotypovou klasifikaci onemocnění se zaměřením na probíhající formu zánětu (4).

## Terapie zánětu u bronchiálního astmatu v průběhu posledního půl století

Převratným a z hlediska historie léčby astmatu i zcela zásadním momentem se stalo zavedení systémových a později i bezpečnějších inhalačních steroidů do klinické praxe. Tento přístup bezprecedentním způsobem zlepšil průběh a prognózu onemocnění, což je samo o sobě jisté i nejlepším důkazem klíčové role imunopatologického zánětu v jeho patogenezi. Do dnešní doby nebyla tato léčebná modalita překonána a máme velmi silné důkazy (důkazy typu A), že použití inhalačních steroidů vede ke zlepšení spirometrických parametrů (FEV<sub>1</sub> v ml i % náležitých hodnot, PEF), symptomového skóre, snížení spotřeby záchranné medikace, četnosti exacerbací, poklesu bronchiální hyperreakivity a snížením spotřeby systémových kortikoidů i dramatickému snížení nežádoucích účinků léčby. Léčba zánětu se tak stala základním kamenem farmakoterapie

bronchiálního astmatu, nadřazeným i léčbě bronchodilatační (15, 16).

Naneštěstí však stále chybí jasná odpověď na otázku, zda léčba zánětu dýchacích cest pomocí inhalačních kortikosteroidů může skutečně ovlivnit přirozený průběh onemocnění, zabránit poklesu plicních funkcí a zmírnit či dokonce zvrátit remodelaci dýchacích cest (17, 18). Tato otázka je nejpalčivější zejména u astmatiků s refrakterním typem onemocnění (TRA), kde se nabízel možnost využití dalších protizánětlivých preparátů, které již svůj potenciál jednoznačně prokázaly např. v revmatologii či gastroenterologii. V rámci klinických studií tak byl postupně zkoušen účinek např. solí zlata, cyklosporinu, methotrexátu, takrolimu, azathioprinu, intravenózních imunoglobulinů či monoklonálních protilátek proti TNF $\alpha$ . Naneštěstí však nepřesvědčivé výsledky a popisovaná rizika spojená s jejich aplikací převažující klinický benefit zabránily jejich zařazení do rutinní praxe (3).

V průběhu posledních 15 let byly pro léčbu pacientů trpících těžkými formami bronchiálního astmatu registrovány nové molekuly, které si přesvědčivými důkazy o své účinnosti vysloužily nejen změnu v mezinárodních doporučeních pro léčbu problematického těžkého astmatu, ale zejména významně zlepšily kvalitu života nemocných. Stále nezodpovězenou otázkou zůstává, zda nové preparáty biologického charakteru zasahující do procesů imunopatologického zánětu mohou ovlivnit i přirozený průběh choroby včetně procesů remodelace (19). Je potřeba rovněž zmínit, že všechny v současné době již registrované biologické preparáty, stejně tak jako drtivá většina těch, které jsou stále ještě v různých fázích klinického zkoušení, jsou namířeny pouze proti eozinofilnímu (alergickému či nealergickému) fenotypu astmatu.

### Omalizumab

Omalizumab je humanizovanou protilátkou namířenou proti Fc fragmentu molekul IgE. Tato molekula byla již v roce 2003 registrována americkým úřadem pro kontrolu potravin a léčiv FDA (Food and Drug Administration) k léčbě těžkých forem bronchiálního astmatu, o dva roky si vysloužila schválení i v Evropské unii agenturou EMA (European Medicine Agency) a stala se tak prvním preparátem splňujícím charakteristiky biologického léčiva využívaným pro léčbu bronchiálního astmatu. Rozsáhlé klinické studie již na

počátku 21. století jednoznačně prokázaly jeho příznivý efekt na průběh astmatu zejména ve smyslu redukce exacerbací. Metaanalýza sedmi kontrolovaných studií kvantifikovala průměrné snížení četnosti exacerbací o 38 % ve srovnání s placebem, a to navzdory snížení celkové dávky inhalačních steroidů. V jiných studiích bylo jednoznačně prokázáno, že u pacientů léčených omalizumabem dochází ke snížení četnosti návštěv lékaře, pohotovosti a hospitalizací z důvodu exacerbací (20).

Zvýšení dostupnosti omalizumabu po jeho registraci umožnilo provést celou řadu pozorování jeho účinku v „reálném životě“ (např. studie PERSIST (21) a eXperience (22)), jejichž cílem bylo posoudit reálný efekt léčby na kvalitu života léčených pacientů. Zároveň bylo vyvinuto nemalé úsilí k nalezení optimálního postupu k určení pacientů, kteří z uvedené léčby budou profitovat nejvíce (tzv. responderů, zejména studie INNOVATE (23)). V současné době se ukazuje, že patrně jediným vhodným způsobem je objektivní posouzení efektu léčby 16 týdnů po zahájení terapie ošetřujícím lékařem, a to zejména ve smyslu redukce exacerbací. Pokud bychom se však pokusili charakterizovat vhodného pacienta – respondera ještě před zahájením léčby, je pravděpodobné, že nám může pomoci zvýšená frakce NO ve vydechaném vzduchu (FeNO  $\geq$  19,5 ppb) a absolutní počet eozinofilů v periferní krvi (AEC  $\geq$  260/ $\mu$ l) (studie EXTRA (24)). Doposud nedoručeným problémem je otázka, jak dlouho omalizumabem léčit, kdy a zda vůbec je možné uvažovat o jeho vysazení, pokud je astma uvedeno pod klinickou kontrolu. Jinými slovy, není stále jasno, jak trvalý je efekt této terapie i po jejím případném ukončení (25).

V současné době lze léčbu omalizumabem zahájit u pacientů starších 6 let, s alergickým typem bronchiálního astmatu, které není pod kontrolou i přes intenzivní kombinovanou léčbu inhalačními steroidy a dlouhodobě působícími betamimetiky a mající sklon k těžkým exacerbacím (těžké exacerbace jsou definovány jako akutní zhoršení příznaků a/nebo funkce plic nad rámec běžného kolísání, vyžadující podání nebo navýšení léčby systémovými kortikoidy na dobu tří a více dnů (5)), které prodělají minimálně dvě za posledních 12 měsíců. Alergologickým vyšetřením musí být dále prokázána klinicky relevantní senzitivita na minimálně jeden celoroční alergen (např. roztoči či plísňe) a celková

hladina IgE je v rozmezí 30–1 500 IU/ml u dětí ve věku 6–11 let, u starších pacientů v rozmezí 30–700 IU/ml.

### Mepolizumab a reslizumab

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka namířená proti interleukinu-5 (IL-5), která byla registrována jak americkou FDA, tak evropskou EMA v roce 2015. IL-5 je považován za růstový faktor pro eozinofily, jejichž role u bronchiálního astmatu byla předmětem výzkumu po řadu let. Již v 50. letech minulého století byly publikovány práce popisující lepší léčebný efekt prednisolonu u astmatických pacientů se zvýšeným zastoupením eozinofilů ve sputu. Již tehdy bylo velmi pravděpodobné, že eozinofily sehrávají důležitou roli v imunopatologických procesech zánětu alespoň u části astmatiků s tzv. eosinofilním fenotypem a klinické využití léčby, jejímž principem je specifická eliminace eozinofilů, byly jen otázkou času.

Velmi nemilým překvapením však byly první klinické studie s mepolizumabem u neselektovaných nemocných s těžkým perzistujícím astmatem. Výsledky sice demonstrovaly pokles eozinofilů ve sputu i v periferní krvi, nicméně terapeutický účinek nedosáhl klinické významnosti (26). Rozčarování z výsledků vedlo dokonce k pochybnostem a revizi skutečné role eozinofilů v patogenezi astmatu. Teprve o několik let později bylo prokázáno, že požadovaný klinický účinek je možné prokázat pouze u astmatiků, kteří vykazují známky eozinofilního zánětu prokázaného perzistující eozinofilii v indukovaném sputu ( $\geq$  3%) i přes terapii kortikoidy (27, 28). Následné registrační studie (DREAM (29), MENSA (30) a SIRIUS (31)) tyto předpoklady potvrdily a navíc přinesly důkazy, že k průkazu klinického efektu (snížení četnosti exacerbací, redukce hospitalizací pro exacerbace, zvýšení kvality života a snížení spotřeby systémových kortikoidů) stačí elevace eozinofilů v periferní krvi (AEC minimálně 150/ $\mu$ l, minimálně 1 $\times$  300/ $\mu$ l v posledním roce). Mepolizumab se tak stal prvním biologickým preparátem, u něhož byla jednoznačně potvrzena nezbytnost fenotypově specifické volby vhodných pacientů.

Reslizumab je další humanizovanou monoklonální protilátkou proti IL-5, která byla registrována ke klinickému použití u pacientů s eosinofilním fenotypem bronchiálního astmatu jak v Americe, tak v Evropě v roce 2016.

Mechanismem účinku se principiálně neliší od dříve registrovaného mepolizumabu. V rozsáhlých kontrolovaných studiích byl prokázán jak příznivý efekt na snížení četnosti exacerbací, tak na plicní funkce, a to zejména u pacientů, kteří trpěli jak eozinofilním bronchiálním astmatem (prokázaným počtem eozinofilů v periferní krvi  $\geq 400/\mu\text{l}$ ) (32, 33), tak konkomitantní chronickou rhinosinusitidou s nosními polypy (34).

Oba výše zmíněné registrované preparáty doposud nemají v České republice schválenou úhradu zdravotními pojišťovnami, jsou však dostupné po schválení mimořádné úhrady revizním lékařem příslušné pojišťovny dle paragrafu 16.

## Terapie bronchiální obstrukce, anticholinergika – tiotropium

Využití bronchodilatačního efektu anticholinergik u bronchiálního astmatu není v žádném případě novinkou. Přírodní alkaloidy s anticholinergním účinkem byly používány k léčbě onemocnění podobných bronchiálnímu astmatu již před více než 4 000 lety Egypťany. Teprve v první polovině 19. století však vznikla teorie o dominantní úloze parasymptatiky při regulaci průchodnosti dýchacích cest, což bylo následně i experimentálně prokázáno (35).

Širšího využití se inhalační anticholinergika dočkala s objevením kvartérních amoniových

bází, které oproti původním bazím terciárním v přírodních alkaloidech zaručily vyšší účinnost a bezpečnost tím, že se nevstřebávají v zažívacím traktu a nepřecházejí přes hematoencefalickou bariéru. S překvapením však bylo zjištěno, že inhalační anticholinergika mají u astmatických pacientů nižší bronchodilatační účinek než inhalační beta-mimetika a jejich použití tak bylo na dlouhou dobu rezervováno zejména pro pacienty s CHOPN s jasně prokázaným efektem (36, 37). V roce 2002 byl registrován derivát ipratropia – tiotropium, který vykazuje dlouhodobý efekt (24 hodin) a farmakodynamicky významnou selektivitu vůči receptorům M1 a M3. Tiotropium v klinických studiích prokázalo vysokou účinnost jako udržovací terapie některých pacientů trpících CHOPN, dokázalo ovlivnit nejen tonus svalstva dýchacích cest a tím zmírnit obstrukci, ale zároveň i snížit riziko exacerbací (38, 39).

V roce 2008 byla publikována první kontrolovaná studie zaměřená na léčbu pacientů s CHOPN a konkomitantním astmatem (40). Její povzbudivé výsledky tak znovu otevřely otázky o možnosti využití dlouhodobě působících anticholinergik u nemocných trpících samotným astmatem. V následujících letech proto byla provedena celá řada klinických studií s cílem potvrdit účinnost tiotropia i u této diagnózy. Vynaložené úsilí bylo korunováno registrační studií PrimoTinA-asthma, která potvrdila ne-

jen zlepšení ventilačních parametrů astmatiků (vzestup maximálního FEV<sub>1</sub> při léčbě v průměru o 154 ml), ale i snížení rizika těžkých exacerbací v průměru o 21 %. Tento efekt je navíc patrný u všech zánětlivých fenotypů astmatu (41). Od roku 2015 se tiotropium dostalo do stupňovitého schématu přídatné terapie bronchiálního astmatu před zahájením systémové kortikoterapie a je možné ho nasadit u dospělých astmatiků, jejichž onemocnění se nedaří uvést pod trvalou kontrolu i přes trvalou kombinovanou terapii inhalačními steroidy (v dávce ekvivalentní minimálně 800  $\mu\text{g}$  budesonidu) spolu s dlouhodobě působícími betamimetiky, a prodělali minimálně jednu těžkou exacerbaci v průběhu posledních 12 měsíců.

## Závěr

I přes enormní nárůst informací o zánětlivých procesech u astmatu nedosahuje cílená protizánětlivá terapie zejména u těžkých forem onemocnění očekávaných výsledků. Ukazuje se, že astma je komplexní onemocnění sestávající z velkého množství subtypů (klinických a molekulárních fenotypů či endotypů) patogenticky přesahující hranice konvenčně vnímaného zánětu dýchacích cest. V současné době jsou intenzivně zkoumány nové potenciální terče pro cílenou terapii astmatu, nové biomarkery pro zpřesnění diagnostiky a monitorace.

## LITERATURA

1. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. State of the Art Asthma From Bronchoconstriction to Airways Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1720–1745.
2. Akdis A. (Eds), Agache I (Eds), Asher MI, et al. Global Atlas of Asthma; 2014. <http://www.eaaci.org/resources/global-atlas-of-allergy.html>.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43(2): 343–373. doi:10.1183/09031936.00202013.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2015. GINA 2015.
5. Teřl A, Čáp P, Dvořáková R, et al. Doporučený Postup Diagnostiky a Léčby Bronchiálního Astmatu. 1<sup>st</sup> ed. Geum; 2015: 1–60.
6. Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(4): 896–902. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.042.
7. Warner SM, Knight DA. Airway modeling and remodeling in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008; 8(1): 44–48. doi:10.1097/ACI.0b013e3282f3b5cb.
8. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(5): 650–658.
9. Zhao Y, Yang J, Gao Y-D, Guo W. Th17 Immunity in Patients with Allergic Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010; 151: 297–307. doi:10.1159/000250438.

10. Nandakumar S, Miller CW, Kumaraguru U. T regulatory cells: an overview and intervention techniques to modulate allergy outcome. *Clin Mol Allergy*. 2009; 7(1): 5. doi:10.1186/1476-7961-7-5.
11. Kupczyk M, Wenzel S. US and European severe asthma cohorts: What can they teach us about severe asthma? *J Intern Med*. 2012; 272(2): 121–132.
12. Leflaudeux D, De Meulder B, Loza MJ, et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J Allergy Clin Immunol*. 2017: 1797–1807.
13. Li W, Gao P, Zhi Y, et al. Periostin: its role in asthma and its potential as a diagnostic or therapeutic target. *Respir Res*. 2015; 16: 57. doi:10.1186/s12931-015-0218-2.
14. Barnes PJ. Severe asthma: Advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 48–59. doi:10.1016/j.jaci.2011.11.006.
15. Barnes PJ, Adcock IM. How Do Corticosteroids Work in Asthma? *Ann Intern Med*. 2003. doi:10.7326/0003-4819-139-5\_Part\_1-200309020-00012.
16. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Asthma control and exacerbations – Standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 59–99. doi:10.1164/rccm.200801-060ST.
17. Stolf SW, Kelly HW. Updates on the use of inhaled corticosteroids in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011; 11(4): 337–344. doi:10.1097/ACI.0b013e328348a813.

18. Bergeron C, Tulic MK, Hamid Q. Airway remodeling in asthma: from benchside to clinical practice. *Can Respir J*. 2010; 17(4): e85–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20808979>. Accessed March 15, 2017.
19. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration*. 2012; 83(6): 520–528. doi: 10.1159/000334701.
20. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005; 60(3): 302–308. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x.
21. Brusselle G, Michils A, Louis R, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*. 2009; 103(11): 1633–1642. doi:10.1016/j.rmed.2009.06.014.
22. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXperience registry: The "real-world" effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013; 107(8): 1141–1151. doi:10.1016/j.rmed.2013.04.017.
23. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med*. 2007; 101: 1483–1492. doi:10.1016/j.rmed.2007.01.011.
24. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: An analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(8): 804–811. doi:10.1164/rccm.201208-1414OC.

25. Ledford D, Busse WW, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016. doi:10.1016/.
26. Büttner C, Lun A, Splettsstöesser T, Kunkel G, Renz H. Monoclonal anti-interleukin-5 treatment suppresses eosinophil but not T-cell functions. *Eur Respir J*. 2003. doi:10.1183/09031936.03.00027302.
27. Hambly N, Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2014; 20: 87–94. doi:10.1097/MCP.0000000000000007.
28. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2009; 360: 973–984. doi:10.1056/NEJMoa0808991.
29. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9842): 651–659. doi:10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
30. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1198–1207. doi:10.1056/NEJMoa1403290.
31. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371(13): 1189–1197. doi:10.1056/NEJMoa1403291.
32. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinar M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016; 150(4): 789–798. doi:10.1016/j.chest.2016.03.032.
33. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. In: *Chest*. 2016; 150: 799–810. doi:10.1016/j.chest.2016.03.018.
34. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(5): 355–366. doi:10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
35. Beakes DE. The use of anticholinergics in asthma. *J Asthma*. 1997; 34(5): 357–368.
36. Novelli F, Malagrino L, Dente FL, Paggiaro P. Efficacy of anticholinergic drugs in asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2012; 6(3): 309–319.
37. Rogers L, Hanania NA. Role of anticholinergics in asthma management: recent evidence and future needs. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21(1): 103–108.
38. Restrepo RD. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease. *Respir Care*. 2007; 52(7): 833–851.
39. Troosters T, Celli B, Lystig T, et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J*. 2010; 36(1): 65–73.
40. Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, Schmidt P, Gerken F, Kesten S. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med*. 2008; 102(1): 50–56. doi:10.1016/j.rmed.2007.08.003.
41. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012; 367(13): 1198–1207.