

Abstrakt

Úvod

V posledních letech existuje již mnoho důkazů, že astma je onemocnění, jehož zánětlivá podstata je etiopatogeneticky výrazně heterogenní. Současně s tímto poznáním se objevují nové léčebné možnosti těžkých forem astmatu, tzv. cílená biologická léčba. Předpokladem racionální indikace této léčby je bližší fenotypizace astmatu za použití dostupných biomarkerů.

Cíl

Cílem předkládané práce je:

A) Podání aktuálního přehledu diagnostiky a léčby astmatu ve světě a v České Republice se zaměřením na sledování efektu cílené terapie těžkých forem astmatu vybraných na podkladě fenotypizace pomocí biomarkerů.

B) Vlastní práce, která je rozdělena do 3 částí:

1. V první části jde o hodnocení efektu léčby anti IgE protilátkou omalizumabem v ČR od roku 2007.
2. V druhé části je podrobně zkoumán vztah konkrétního alergologického profilu pacientů k výsledkům léčby omalizumabem v celé ČR.
3. Třetí část se zabývá přínosem vyšetřování periostinu při výběru cílené terapie.

Metody

V první části vlastní práce jsme provedli retrospektivní post-hoc analýzu dat pacientů s těžkým refrakterním astmatem z 10 center v ČR z období 2007 až 2018 léčených omalizumabem, u kterých byl dostatek dat týkajících se výsledků léčby. Efekt léčby byl hodnocený pomocí skóre GETE (Global evaluation of treatment effectiveness), hlavní sledované parametry jsou počet těžkých exacerbací, dávky užívaných systémových steroidů, frekvence příznaků denních i nočních a spotřeba úlevové medikace. Sběr dat měl smíšený design (průřezový a longitudinální).

V druhé části jsme provedli retrospektivní post-hoc analýzu stejného souboru pacientů jako v části 1, kde bylo k dispozici dostatek dat o alergologickém profilu pacientů. Srovnávali jsme výsledky léčby u podskupin pacientů polysensibilizovaných (sensibilisace na nejméně 3 celoroční alergeny) s monosensibilizovanými na jednotlivé alergeny nebo částečně polysensibilizované pacienty (kombinace jednotlivých alergenů, ale maximálně 2 celoročních alergenů).

Ve třetí části jsme se podíleli na studii, která zkoumala vybrané klinické parametry, které by mohly ovlivňovat hladinu periostinu u pacientů s astmatem.

Statistické analýzy využívaly převážně Chí kvadrát test, Mann-Whitney test, T-test, Friedmanovu ANOVU a model Coxovy regrese, pro všechny analýzy byla označena jako statisticky významná hodnota $p < 0,05$.

Výsledky

Ad 1) Analyzována byla data 279 pacientů (58,3% žen, průměrný věk 52,9 let). Respondeři představovali 82,8% všech pacientů. Zavedení léčby anti IgE výrazně redukuje množství těžkých exacerbací, dávky užívaných systémových steroidů i množství příznaků cca na polovinu.

Ad 2) Byla vyhodnocena data 279 pacientů stejně jako v části 1. Neprokázali jsme rozdíly v zastoupení jednotlivých aeroalergenů mezi respondery a non-respondery, nicméně jsme identifikovali podskupinu responderů (polysenzibilizovaní na nejméně 3 celoroční aeroalergeny) s lepší odpovědí na léčbu (OR = 2.217, p = 0,02).

Ad 3) Hladiny periostinu v séru byly všeobecně nižší u pacientů léčených omalizumabem ve srovnání s konvenčně léčenými pacienty (p = 0,025), nebyl však zaznamenán žádný celkový rozdíl v úrovních periostinu mezi pacienty s/bez přítomnosti chronické rhinosinuitidy s nosními polypy (CRSwNP) (p = 0,087). Potvrdili jsme významné snížení hladin periostinu u pacientů bez přítomnosti CRSwNP pouze v podskupině léčených omalizumabem (p = 0,017) na rozdíl od pacientů léčených běžnou terapií (p = 0,530). Současně nižší hladiny sérového periostinu u pacientů léčených omalizumabem byly patrné pouze tehdy, pokud CRSwNP nebyl přítomen (p = 0,005), na rozdíl od pacientů s CRSwNP (p = 0,386).

ZÁVĚR

Česká republika se stala první zemí na světě, kde vzniklo v r. 2015 národní doporučení, fenotypizující astma na základě spojitosti klinických projevů s bližšími charakteristikami zánětu, konkrétně přítomnosti eozinofilie a alergie, vyúsťující ve tři základní fenotypy: 1. eozinofilní alergické, 2. eozinofilní nealergické a 3. non-eozinofilní, nealergické astma, na něž cílí dnešní možnosti biologické léčby namířené proti IgE protilátce nebo proti cytokinům regulujícím množství a aktivitu eozinofilů.

V ČR existuje síť center pro diagnostiku a léčbu těžkého astmatu, umožňující sběr dat a hodnocení efektivity biologické léčby. V naší práci dokumentujeme vysokou úspěšnost biologické léčby, konkrétně u pacientů léčených omalizumabem je to 82,8% responderů. Analýzou dat z registru CAR jsme dále potvrdili dosavadní nálezy a výsledky četných studií, že aditivní terapie omalizumabem je vysoce efektivní nástroj k léčbě pacientů s těžkým astmatem alergické etiologie.

Základními biomarkery s největším praktickým využitím při biologické léčbě těžkého astmatu nadále zůstávají celkové a specifické IgE a eozinofilie v periferní krvi.

Dle našeho povědomí, je naše studie první na světě, která poskytuje údaje o vlivu senzibilizace konkrétními alergeny nebo jejich kombinací na výsledky léčby těžkého alergického astmatu u pacientů léčených omalizumabem. Naše závěry sice neprokázaly rozdíly v četnosti zastoupení jednotlivých alergenů mezi respondery či non-respondery, nicméně mono- nebo oligosenzibilizovaní pacienti mají menší pravděpodobnost účinné léčby než polysenzibilizovaní pacienti, kteří mohou představovat odlišnou podskupinu alergických onemocnění.

V naší práci jsme prokázali, že omalizumab snižuje hladinu periostinu, avšak při současné přítomnosti chronické rhinosinuitidy s nosními polypy (CRSwNP) se hladina periostinu při léčbě omalizumabem nesnižuje. Přestože interpretace výsledků je limitovaná vzhledem k malému množství vyšetřovaných pacientů, naše výsledky podporují názor, že alergičtí pacienti s CRSwNP mohou představovat patogeneticky odlišnou formu nemoci.