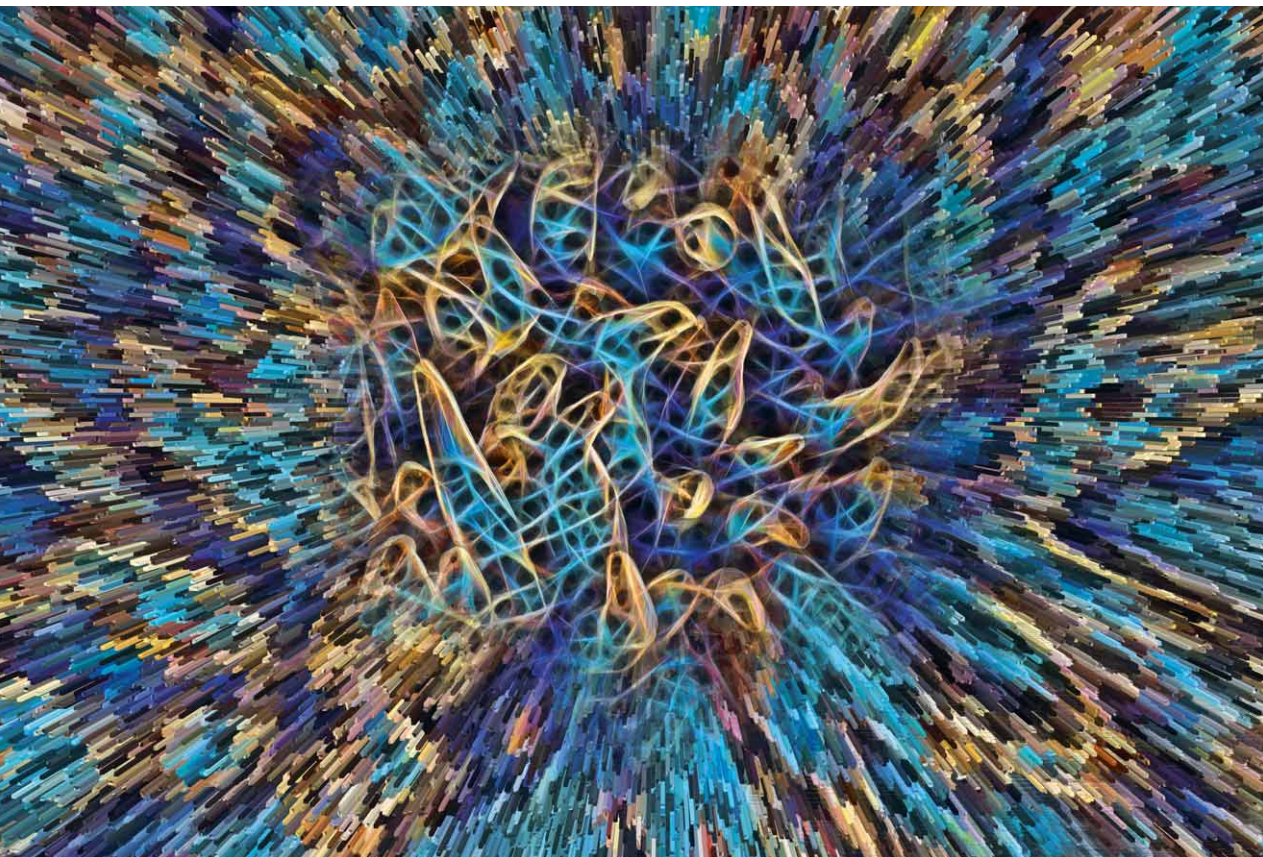
GRADA®

Jan Miroslav Hartinger, Vladimír Tesař a kolektiv

Biologická a cílená léčba

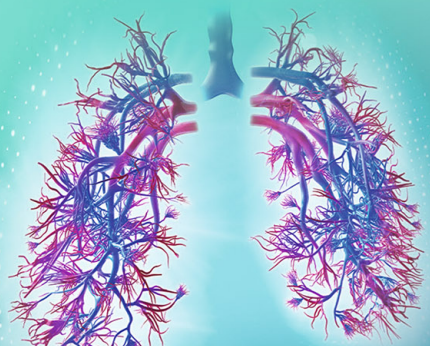
2., zcela přepracované a doplněné vydání



TAVNEOS®
(avacopan)

TAVNEOS®: ZAMĚŘENO NA LEPŠÍ KONTROLU ANCA ASOCIOVANÉ VASKULITIDY (GPA/MPA)

Dosáhněte **kvalitnější kontroly onemocnění** Vašich pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou při **lepší funkci ledvin** a **nižší expozici glukokortikoidům** prostřednictvím first-in-class cílené léčby GPA/MPA[1-3]



- TAVNEOS® je perorální selektivní inhibitor C5aR1 složky komplementu, která je klíčovým faktorem pro vznik cévního zánětu[1,3,4]
- TAVNEOS® snižuje prozánětlivý efekt anafylatoxinu C5a, působícího mimo jiné skrze:[1,3-6]
  - aktivaci a migraci neutrofilů
  - adherenci neutrofilů ke stěně malých cév
  - kontrakci buněk endotelu a zvýšení cévní permeability

TAVNEOS® je první cílená léčba GPA/MPA zmiňovaná v evropských doporučeních EULAR a KDIGO[3,8-10]

Přípravek Tavneos je v kombinaci s režimem s rituximabem nebo cyklofosfamidem indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní a závažnou granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA).

GPA, granulomatóza s polyangiitidou; **MPA**, mikroskopická polyangiitida; **C5aR1**, C5a receptor 1; **C5a**, složka komponentu 5a; **EULAR**, Evropská aliance revmatologických asociací; **KDIGO**, Kidney Disease Improving Global Outcomes (mezinárodní organizace zaměřující se na zlepšení péče o pacienty s onemocněním ledvin).

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Tavneos. **2.** Jayne D, et al. N Engl J Med 2021;384(7):599–609. **3.** Bekker P, et al. PLoS One 2016;11(10):e0164646. **4.** Thurman JM, Holers VM. J Immunol 2006;176(3):1305–10. **5.** Kettritz R. Nat Rev Nephrol 2017;13(8):448–50. **6.** Nakano H, et al. J Immunol 2015;194(8):3808–19. **7.** Jennette JC, Nachman PH. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12(10):1680–91 **8.** Evropská agentura pro léčivé přípravky (2021). First-in-class medicine recommended for treatment of rare blood vessel inflammation. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/news/first-class-medicine-recommended-treatment-rare-blood-vessel-inflammation. Datum přístupu: srpen 2025. **9.** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. Kidney Int 2024;105(3S):S71–116. **10.** Hellmich B, et al. Ann Rheum Dis 2023;0:1–18.

Zkrácená informace o léčivém přípravku

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakékoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: Tavneos 10 mg tvrdé tobolky. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg avakopanu. **Léková forma:** tvrdá tobolka. **Terapeutické indikace:** přípravek Tavneos je v kombinaci s režimem s rituximabem nebo cyklofosfamidem indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní a závažnou granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA). **Dávkování a způsob podání:** léčba má být zahájena a sledována zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi v diagnostice a léčbě GPA nebo MPA. Dávkování: doporučená dávka je 30 mg přípravku Tavneos (3 tvrdé tobolky po 10 mg) užívaných perorálně dvakrát denně, ráno a večer, s jídlem. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** hepatotoxicita: před zahájením léčby se musí vyšetřit jaterní aminotransferázy a celkový bilirubin. Podávání avakopanu je třeba se vyhnout u pacientů s příznaky onemocnění jater, např. zvýšené AST, ALT, alkalická fosfatáza (ALP) nebo celkový bilirubin > 3 × ULN. U pacientů se musí sledovat zvýšení jaterních aminotransferáz a celkového bilirubinu, nejméně každé 4 týdny od zahájení léčby po dobu prvních 6 měsíců léčby a poté dle klinické indikace. Krev a imunitní systém: je třeba vyšetřit počet leukocytů (WBC) před zahájením léčby a sledovat pacienty . Léčba avakopanem nesmí být zahájena, pokud je WBC < 3,5 × 10^9/l, počet neutrofilů < 1,5 × 10^9/l nebo počet lymfocytů < 0,5 × 10^9/l. Pacienti musí být poučeni, aby neprodleně hlásili jakékoli známky infekce, neočekávaná zhmoždění, krvácení či jakékoli jiné projevy selhání kostní dřeně. Závažné infekce: u pacientů musí být provedeno vyšetření na přítomnost závažných infekcí. Před léčbou a během ní musí pacienti informovat svého lékaře o diagnostikování tuberkulózy, infekce virem hepatitidy B, hepatitidy C nebo HIV. Při léčbě těchto pacientů postupujte se zvýšenou opatrností. V rámci klinického programu avakopanu nebyly identifikovány žádné případy meningitidy vyvolané *Neisseria meningitidis*. Pacienty léčené na vaskulitidu spojenou s ANCA sledujte podle standardní praxe. Profylaxe pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecií* profylaxe se doporučuje u dospělých pacientů s GPA nebo MPA během léčby avakopanem podle místních doporučených postupů klinické praxe. Imunizace: bezpečnost imunizace živými vakcínami po léčbě avakopanem nebyla hodnocena. Vakcinaci, pokud možno, proveďte před zahájením léčby avakopanem nebo během klidové fáze onemocnění. Angioedém: pacienti musí informovat svého lékaře, pokud se u nich objeví příznaky, jako je otok obličeje, rtů nebo jazyka, pocit příškrcení v hrdle nebo ztížené dýchání. V případě angioedému musí být avakopan vysazen. Interakce se silnými induktory: pacienti, u nichž se předpokládá, že budou vyžadovat dlouhodobou léčbu silnými induktory enzymů CYP3A4 (např. karbamazepinu, enzalutamidu, mitotanu, fenobarbitalu, fenytoinu, rifampicinu a třezalky tečkované), nejsou vhodní k léčbě avakopanem. Srdeční poruchy: pacienti s GPA nebo MPA jsou ohrožení srdečními poruchami. U pacientů léčených avakopanem byly hlášeny závažné nežádoucí příhody (SAE) v podobě srdečních poruch. Režim léčby založený na kombinaci s cyklofosfamidem následovaným azathioprinem může představovat jejich zvýšené riziko v porovnání s režimy založenými na rituximabu. Obsah glyceromakrogol-hydroxystearátu: tento léčivý přípravek obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát, který může způsobit podráždění žaludku a průjem. **Interakce:** avakopan je substrátem CYP3A4. Současné podávání induktorů nebo inhibitorů tohoto enzymu může ovlivnit farmakokinetiku avakopanu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotenství: podávání avakopanu se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Kojení: riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání avakopanu. **Nežádoucí účinky:** velmi časté (≥1/10): infekce horních dýchacích cest, nazofaryngitida, bolest hlavy, nevolnost, průjem, zvracení, zvýšený funkční jaterní test, snížený počet leukocytů; časté (≥ 1/100 až < 1/10): pneumonie, rinitida, infekce močových cest, sinusitida, bronchitida, gastroenteritida, infekce dolních cest dýchacích, celulitida, herpes zoster, chřipka, orální kandidóza, herpes úst, otitis media, neutropenie, bolest břicha, zvýšená kreatinfosfokináza; méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100): angioedém; není známo: poléková poškození jater, syndrom mizejících žlučovodů. **Předávkování:** avakopan byl hodnocen u zdravých subjektů v maximální celkové denní dávce 200 mg (podávané v dávce 100 mg dvakrát denně) po dobu 7 dnů bez známek toxicity omezující dávku. V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient sledován. **Doba použitelnosti:** 4 roky. **Druh obalu a obsah balení:** lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem a indukčním těsněním. Velikosti balení: 30 nebo 180 tvrdých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, 100-101 Terrasse Boieldieu, Tour Franklin La Défense 8, 92042 Paříž, Francie. **Registrační čísla:** EU/1/21/1605/001, EU/1/21/1605/002, EU/1/21/1605/003. **Datum první registrace:** 11. ledna 2022. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu. Více informací se dozvíte na adrese CSL Behring s.r.o., Vyskočilova 2a/1461, 140 00 Praha 4, tel. 241416441.

ZIP-TAV-v001 *

*CZ-AVA-2500009 Datum vypracování: srpen 2025 | CZ-AVA-2500012

VIFOR FRESENIUS MEDICAL CARE RENAL PHARMA

CSL Vifor

GRADA®

Děkujeme společnostem, které v této publikaci inzerují nebo její vydání
jiným způsobem podpořily (v abecedním pořadí):

AbbVie s.r.o.
CSL Behring s.r.o.
GlaxoSmithKline, s.r.o.
ROCHE s.r.o.
STADA PHARMA CZ s.r.o.

Jan Miroslav Hartinger, Vladimír Tesař a kolektiv

Biologická a cílená léčba

2., zcela přepracované a doplněné vydání

Grada Publishing

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy
Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele.
Neoprávněné užití této knihy bude ***trestně stíháno.***
Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou ***bez souhlasu nositele práv zakázány****.*

PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.;
prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN, FISN;
a kolektiv

Biologická a cílená léčba

2., zcela přepracované a doplněné vydání

Editoři:
PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.
Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN, FISN
Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Kolektiv autorů:
prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA
prof. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.
MUDr. Simona Arientová, Ph.D., MBA
MUDr. Michaela Brichová
prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
MUDr. Markéta Černovská
MUDr. Marie Drösslerová
PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.
prof. MUDr. Jarmila Heissigerová, Ph.D., MBA
MUDr. Lucie Heribanová
doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.
doc. MUDr. Anna Jonášová, Ph.D.
MUDr. Aneta Klímová, Ph.D.
prof. MUDr. Martina Koziar Vašáková, Ph.D.
MUDr. Ladislav Lacina
doc. MUDr. Radka Lordick Obermannová, Ph.D.
prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., AGAF
prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
MUDr. Ľubomír Minařík, Ph.D.
MUDr. Marta Olejárová, CSc.
prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.
MUDr. Petr Polidar
doc. MUDr. Igor Richter, Ph.D.
doc. MUDr. Eva Říhová, CSc.
Mgr. Šárka Selvekerová
prof. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D.
MUDr. Barbora Svobodová
prof. MUDr. Petra Svozílková, Ph.D.
MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.
prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN, FISN
prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., FERA, dr. h. c.
doc. MUDr. Michal Vočka, Ph.D.
MUDr. Prokop Vodička
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., MHA, FESC
doc. MUDr. Vít Zikán, Ph.D.

Recenzenti:
prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

Text kapitol 2–4 vznikl za podpory výzkumné iniciativy Ministerstva zdravotnictví ČR (RVO-VFN 64165), text kapitoly 14 za podpory RVO MZ ČR 64165.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Obrázky dodali autoři. Obrázky 8.2, 8.3, 8.10–8.12, 8.18, 9.4, 9.14, 11.2, 12.1, 12.9 překreslil a upravil Jiří Hlaváček. Obrázek 12.2 nakreslil Ivan Hořejší, publikováno se svolením vydavatelství MEDICAL TRIBUNE CZ.

Cover Photo © Depositphotos, 2026
Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2026

© Grada Publishing, a.s., 2026

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, Praha 7
jako svou 10335. publikaci
Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová
Odpovědná redaktorka Mgr. Klára Procházková
Jazyková korektura a redakce PhDr. Alena Palčová, Mgr. Klára Choulíková
Sazba a zlom Bc. Jaroslav Kolman
Počet stran 564
Vydání druhé, (v Grada Publishing 1. vydání), Praha 2026
Vytiskla tiskárna FINIDR, s.r.o., Český Těšín

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-8331-9 (pdf)
ISBN 978-80-271-3765-7 (print)

Kolektiv autorů:

PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.
Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN, FISN
Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA, FCMA
Sanatorium prof. Arenbergera, Praha

prof. MUDr. Monika Arenbergerová, Ph.D.
Dermatovenerologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

MUDr. Simona Arientová, Ph.D., MBA
Klinika infekčních nemocí 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Ústřední vojenské nemocnice – Vojenské fakultní nemocnice Praha

MUDr. Michaela Brichová
Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
Onkologická klinika 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol a Homolka

MUDr. Markéta Černovská
Pneumologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice

MUDr. Marie Drösslerová
Pneumologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice

prof. MUDr. Jarmila Heissigerová, Ph.D., MBA
Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Lucie Heribanová
Pneumologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice

doc. MUDr. Zdenka Hrušková, Ph.D.
Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

doc. MUDr. Anna Jonášová, Ph.D.
I. interní klinika – klinika hematologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Aneta Klímová, Ph.D.
Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Martina Koziar Vašáková, Ph.D.
Pneumologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice

MUDr. Ladislav Lacina
Pneumologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice

doc. MUDr. Radka Lordick Obermannová, Ph.D.
Oddělení A – oddělení klinické onkologie a Oddělení klinických studií Masarykova onkologického ústavu

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc., AGAF
Klinické a výzkumné centrum pro zánětlivá střevní onemocnění ISCARE a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

prof. MUDr. Jan Mareš, Ph.D., MBA
Neurologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní Thomayerovy nemocnice
Neurologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.
Onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

MUDr. Ľubomír Minařík
I. interní klinika – klinika hematologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Marta Olejárová, CSc.
Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.
Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

MUDr. Petr Polidar
Centrum pro diagnostiku a léčbu primárních bolestí hlavy, Neurologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

doc. MUDr. Igor Richter, Ph.D.
Oddělení radiační onkologie Krajské nemocnice Liberec, a.s.

doc. MUDr. Eva Říhová, CSc.
Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Mgr. Šárka Selvekerová
Oddělení klinických studií Masarykova onkologického ústavu

prof. MUDr. Ondřej Slanař, Ph.D.
Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Barbora Svobodová
Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Petra Svozílková, Ph.D.
Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Jan Šoupal, Ph.D.
III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc.
Onkologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice,
Ústav radiační onkologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Bulovka

prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
I. interní klinika – klinika hematologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., FERA, dr. h. c.
Klinika nefrologie Transplantcentra a Transplantační laboratoř Institutu klinické a experimentální medicíny

doc. MUDr. Michal Vočka, Ph.D.
Onkologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

MUDr. Prokop Vodička
I. interní klinika – klinika hematologie 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., MHA, FESC
III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

doc. MUDr. Vít Zikán, Ph.D.
Osteocentrum III. interní kliniky – kliniky endokrinologie a metabolismu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Roche

Váš partner
v inovativní léčbě
www.roche.cz

ROCHE s.r.o., Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8
M-CZ-00005252

Obsah

1 Biologická a cílená léčba – definice a velmi stručná historie 15
Jan Miroslav Hartinger, Ondřej Slanař, Vladimír Tesař
1.1 Stručná historie vývoje biologické a cílené léčby 16

2 Monoklonální protilátky a fúzní proteiny 19
Jan Miroslav Hartinger
2.1 Monoklonální protilátky 19
2.2 Cílené úpravy struktury monoklonálních protilátek za účelem úpravy farmakokinetických a farmakodynamických vlastností 32
2.3 Fúzní proteiny 36
2.4 Navázání polyetylenglykolových řetězců za účelem ochrany proteinu 37
2.5 Nežádoucí účinky monoklonálních protilátek a fúzních proteinů 37
2.6 Lékové interakce monoklonálních protilátek 39

3 Farmakologické aspekty chemických léčiv používaných pro cílenou léčbu 43
Jan Miroslav Hartinger
3.1 Inhibitory tyrosinkinázy (TKI) 43
3.2 mTOR inhibitory 59
3.3 Inhibitory cyklin-dependentních kináz (CDKi) 60
3.4 Inhibitory proteazomu 62
3.5 Inhibitory poly(ADP-ribóza)polymerázy (PARPi) 63
3.6 Modulátory sfingosin-1-fosfátového receptoru (S1PR) 64
3.7 Další skupiny látek používaných v cílené léčbě 65

4 Léčba na bázi RNA molekul 69
Jan Miroslav Hartinger
4.1 Mechanismy účinku terapie RNA 71
4.2 Způsob dopravy RNA do cílových buněk 74
4.3 Farmakokinetika RNA léčiv 76
4.4 Nežádoucí účinky RNA terapie 77
4.5 Klinické využití 78

5 Klinické studie a jejich význam v cílené léčbě 82
Radka Lordick Obermannová, Šárka Selvekerová
5.1 Fáze klinických studií 82
5.2 Nová uspořádání klinických studií v precizní medicíně 84
5.3 Regulační a etické aspekty klinických studií v praxi 85

6 Biosimilární léky (biosimilars) 89
Ondřej Slanař
6.1 Význam biosimilárních léků 90
6.2 Regulační koncept biosimilarity 91
6.3 Průkaz bezpečnosti a účinnosti biosimilárního přípravku 93

6.4 Rozdíl biosimilárních léčiv a generik . . . 95
6.5 Indikace biosimilarních léků . . . 95
6.6 Zaměnitelnost . . . 95

7 Biologická a cílená léčba v hematologii . . . 98
Prokop Vodička, Ľubomír Minařík, Anna Jonášová, Marek Trněný
7.1 Léčebné přístupy . . . 98
7.2 Léčba agnostická k molekulární patogenezi . . . 103
Prokop Vodička, Marek Trněný
7.3 Léčba založená na molekulární patogenezi . . . 108
Ľubomír Minařík, Anna Jonášová
7.4 Léčba z pohledu jednotlivých skupin onemocnění . . . 114

8 Přehled cílené léčby v onkologii . . . 124
Petra Tesařová, Bohuslav Melichar, Radka Lordick Obermannová, Šárka Selvekerová, Tomáš Büchler, Igor Richter, Michal Vočka
8.1 Úvod do problematiky . . . 124
Petra Tesařová
8.2 Monoklonální protilátky v onkologické léčbě . . . 131
Bohuslav Melichar
8.3 Antibody-drug conjugates . . . 136
Radka Lordick Obermannová, Šárka Selvekerová
8.4 Imunoterapie v onkologii . . . 141
Bohuslav Melichar
8.5 Cílená léčba malými molekulami . . . 150
Tomáš Büchler
8.6 Hormonální léčba . . . 162
Igor Richter
8.7 Precizní onkologie . . . 168
Tomáš Büchler
8.8 Nové cílené léky . . . 171
Michal Vočka

9 Biologická a cílená léčba revmatických onemocnění . . . 207
Karel Pavelka, Marta Olejárová
9.1 Biologická léčba revmatoidní artritidy . . . 207
Karel Pavelka
9.2 Biologická léčba axiálních spondyloartritid . . . 224
Karel Pavelka
9.3 Biologická léčba psoriatické artritidy . . . 234
Karel Pavelka
9.4 Systémový lupus erythematodes . . . 245
Marta Olejárová
9.5 Sjögrenův syndrom . . . 258
Marta Olejárová

9.6 Systémová sklerodermie 261
Marta Olejárová
9.7 Idiopatické zánětlivé myopatie 264
Marta Olejárová
9.8 Stillova nemoc 268
Marta Olejárová
9.9 Dna 270
Marta Olejárová

10 Biologická léčba v dermatologii 283
Petr Arenberger, Monika Arenbergerová
10.1 Biologická léčba psoriázy 283
10.2 Biologická léčba atopické dermatitidy 300
10.3 Biologická léčba hidradenitis suppurativa 311
10.4 Chronická spontánní urtikarie 313
10.5 Biologická a cílená léčba maligního melanomu 314
10.6 Kožní T buněčné lymfomy 332
10.7 Lokálně progredující a metastazující spinocelulární karcinom kůže 334
10.8 Lokálně progredující a metastazující bazaliom 335

11 Biologická a cílená léčba v gastroenterologii: ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc 346
Milan Lukáš
11.1 Charakteristika idiopatických střevních zánětů 346
11.2 Anti-TNFα léčiva 348
11.3 Léčiva blokující pohyblivost bílých krvinek (antiintegriny) 353
11.4 Anticytokiny (antiinterleukiny) 354
11.5 Indikace a kontraindikace k zahájení biologické léčby 365
11.6 Léčebné strategie 373
11.7 Cílená léčba malými molekulami 381

12 Biologická a cílená léčba v pneumologii 394
Martina Koziar Vašáková, Markéta Černovská, Lucie Heribanová, Marie Drösslerová, Ladislav Lacina
12.1 Biologická a cílená léčba bronchiálního astmatu 394
Lucie Heribanová
12.2 Cílená léčba bronchogenního karcinomu 399
Markéta Černovská
12.3 Imunoterapie v léčbě bronchogenního karcinomu 406
Marie Drösslerová
12.4 Biologická a cílená léčba v terapii intersticiálních plicních procesů 412
Ladislav Lacina, Martina Koziar Vašáková

13 Biologická terapie v nefrologii 424
Zdenka Hrušková, Barbora Svobodová, Jan Miroslav Hartinger, Vladimír Tesař
13.1 Biologická terapie v léčbě vybraných glomerulonefritid 424
13.2 Atypický hemolyticko-uremický syndrom 435

14 Biologická léčba v kardiologii 444
Michal Vrablík
14.1 Hypolipidemická biologická léčba 444
14.2 Další vybrané možnosti biologické léčby v kardiologii 458

15 Biologická a cílená léčba v neurologii 461
Jan Mareš, Petr Polidar
15.1 Roztroušená skleróza 461
Jan Mareš
15.2 Biologická a cílená léčba neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra 471
Jan Mareš
15.3 Migréna 474
Petr Polidar, Jan Mareš
15.4 Alzheimerova demence 476
Jan Mareš

16 Biologická a cílená léčba v oftalmologii 479
Aneta Klímová, Petra Svozílková, Michaela Brichová, Eva Říhová, Jarmila Heissigerová
16.1 Biologická léčba v terapii imunitně podmíněných zánětů očních tkání 479
16.2 Biologická léčba antiangiogenními přípravky podávanými do sklivce 486
16.3 Biologická léčba s imunomodulačními účinky podávaná do sklivce 488

17 Biologická a cílená léčba u transplantací 491
Ondřej Viklický
17.1 Monoklonální protilátky 491
17.2 Polyklonální antithymocytární protilátky 495
17.3 Ostatní biologická léčiva 496

18 Biologická a cílená léčba v infektologii 500
Simona Arientová
18.1 Biologická a cílená léčba infekce covidu-19 500

19 Biologická a cílená osteoanabolická léčba osteoporózy 505
Vít Zikán
19.1 Biologická antiremodelační léčba 508
19.2 Osteoanabolická léčba 511
19.3 Léky s duálním mechanismem účinku na kostní remodelaci 515
19.4 Dlouhodobá a sekvenční léčba osteoporózy 516
19.5 Monitorování léčby osteoporózy 520

20 Biologická léčba diabetu 525
Jan Šoupal

Souhrn 529
Summary 530
Seznam zkratek 531
Medailonky editorů 555
Rejstřík 557

Předmluva k 1. vydání

Předkládaná kniha představuje pokus o základní přehled vývoje a současného místa biologické a cílené léčby v různých medicínských oborech. Není zaměřena na odborníky jednotlivých oborů, kteří mají s touto léčbou velmi bohaté zkušenosti, ale na širší lékařskou veřejnost, pro kterou je často velmi obtížné se v této dynamicky se rozvíjející oblasti i jen bazálně zorientovat. O téma biologické léčby se také stále více zajímají pacienti a laická veřejnost, na jedné straně s někdy až nerealistickými očekáváními a představami o vysoké účinnosti a naprosté absenci nežádoucích účinků, na druhé straně s obavami a nedůvěrou. I lékaři, kteří se sami biologickou léčbou nezabývají, by tak měli mít základní přehled, jaká biologická léčba se aktuálně v jednotlivých indikacích používá, aby mohli splnit očekávání svých pacientů a o léčebných možnostech je informovat.

Biologická a cílená léčba bývá tradičně spojována hlavně s onkologií a hematologií, obory, kde se začala používat ve velkém měřítku nejdříve a kde u některých chorob dramaticky změnila prognózu nemocných. Může se tedy zdát nepřiměřeným, že v této knize zaujímá hematologie a onkologie relativně malé místo a autoři nezacházejí do příliš velkých podrobností. Důvodem je to, že kniha je zaměřena zejména na lékaře jiných odborností, ale i to, že v posledních letech je již většina nových monoklonálních protilátek testována v neonkologických indikacích a tento trend bude nepochybně pokračovat. V této knize jsme překročili nejen hranice onkologie a hematologie, ale také hranice interních oborů vůbec, protože biologická a cílená léčba se v posledních letech stále více rozvíjí v neinterních oborech, zejména v neurologii, dermatologii a očním lékařství.

Vývoj biologické a cílené léčby je tak dramatický, že kniha bude nepochybně rychle zastarávat a informace v ní obsažené bude nutno korigovat informacemi, které budou přicházet zejména z probíhajících klinických studií. Možným řešením by do budoucna mohla být webová aplikace, která by umožnila informace v definovaných intervalech doplňovat a upravovat. Takovýto přístup je ale i z hlediska spolupráce s velkým počtem spoluautorů velmi náročný.

Do budoucna bude jistě nutno věnovat stále větší pozornost farmakoekonomickým aspektům biologické léčby. Zajištění dostupnosti této léčby pro všechny potřebné nemocné v přibývajících indikacích a v souvislosti s rozšiřujícími se možnostmi léčby v stávajících indikacích bude jistě vytvářet i v bohatých zemích nemalý tlak na zdravotní systémy.

Koordinovat práci kolektivu autorů zabývajících se velmi širokým spektrem onemocnění se ukázalo být složité a je třeba připustit, že proporce mezi jednotlivými kapitolami nemusí být optimální a kniha může působit spíše jako sborník příspěvků než striktně koordinovaný učební text, kterým ale nikdy neměla ambice být. Nakonec jsme se po zralé úvaze rozhodli ponechat kapitoly (i z hlediska rozsahu) takové, jaké je autoři na základě našich obecných instrukcí připravili. Těsnější koordinace zůstává jistě potenciálním cílem pro případná další vydání.

Na závěr bych rád poděkoval celému kolektivu autorů, špičkovým odborníkům ve svých oborech, kteří si našli v rámci svého bohatého programu čas, aby toto náročné téma pro širší veřejnost zpracovali. Velmi oceňuji nelehkou práci recenzenta knihy doc. Klenera, který k jednotlivým kapitolám přispěl mnoha cennými připomínkami. Vynikající byla také spolupráce s nakladatelstvím Mladá Fronta, zejména s paní doktorkou Lízlerovou, která byla hlavním motorem, který posouval přípravu knihy dopředu.

Doufám, že si kniha přes nepochybné nedostatky najde své čtenáře a pomůže rozšířit informace o této významné oblasti moderní léčby.

V Praze, prosinec 2018
prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FERA, FASN, FISN

Předmluva k 2. vydání

Vedle tradičních chemických léčiv činí v současné době biologická léčiva již zcela svébytnou skupinu přípravků s podobnou šíří indikací a stovkami zástupců, jejichž použití je stále běžnější napříč většinou lékařských oborů. Druhé vydání knihy *Biologická a cílená léčba* se snaží tento trend zmapovat, popsat specifika a zvláštnosti těchto molekul, jejich mechanismy účinku a zákonitosti, kterými se řídí jejich pohyb v organismu. Autoři jednotlivých kapitol přinášejí přehled posledních trendů ve farmakoterapii příslušných medicínských oborů a snaží se zachytit v co největší šíři rozsah použití těchto nových léčiv. Opět se nejedná o příručku pro specialisty, ale především o knihu pro lékaře, který odesílá pacienta na specializované pracoviště a chce mít základní představu o tom, co zde může pacient očekávat.

Vzhledem k obtížnému vymezení pojmu biologická a cílená léčba byl ponechán autorům jednotlivých kapitol prostor, aby sami vybrali, co vše do svých textů zahrnou. Oproti prvnímu vydání došlo k významnému nárůstu jak množství léčiv jako takových, tak i metod, kterými se molekuly upravují ať již za účelem změny farmakokinetiky, nebo cílení na konkrétní orgán, enzym nebo antigen. Je příznačné, že oproti prvnímu vydání přibyly zcela nové kapitoly (např. diabetologie, osteologie a biosimilární léčiva), některé kapitoly se rozrostly a přibyly pasáže o zcela nových léčebných postupech, jako je buněčná terapie nebo terapie na bázi RNA molekul.

Velký dík patří jednotlivým autorům, kteří jako přední odborníci ve svých oborech shrnuli aktuální rozsah biologické a cílené terapie jednotlivých onemocnění a pomohli tento přehled pro širší odbornou veřejnost připravit. Za pečlivou pomoc při finální korektuře textu bych chtěl rovněž poděkovat kolegyním, doc. MUDr. Zdence Hruškové, Ph.D., a MUDr. Vladimíře Bednářové, CSc., z Kliniky nefrologie Všeobecné fakultní nemocnice. Věříme, že předkládaná kniha napomůže rozšířit všeobecné povědomí o možnostech farmakoterapie v době vysoce specializovaných medicínských oborů a umožní základní orientaci v moderní farmakoterapii.

V Praze, únor 2026
PharmDr. Jan Miroslav Hartinger, Ph.D.

1 Biologická a cílená léčba – definice a velmi stručná historie

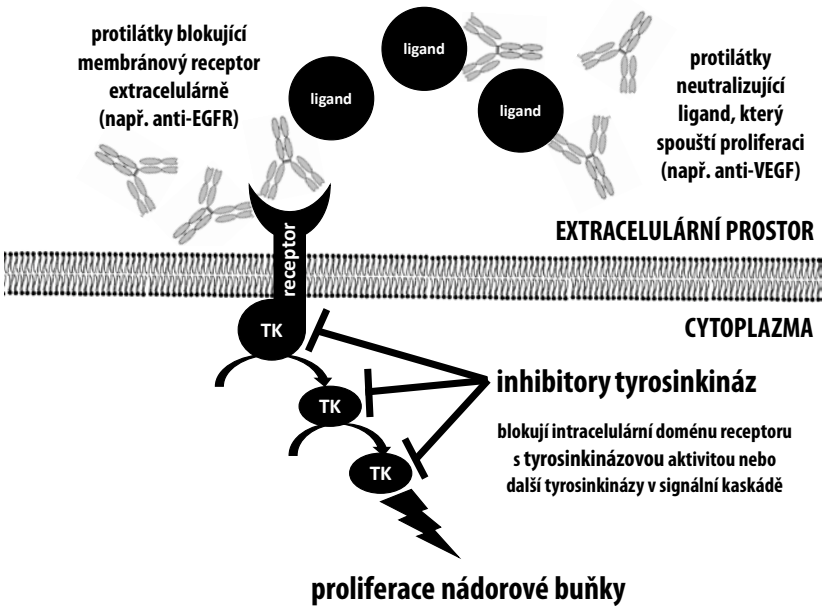
Jan Miroslav Hartinger, Ondřej Slanař, Vladimír Tesař

Jako biologickou léčbu definuje Světová zdravotnická organizace (WHO) léky, které jsou produkovány ve velkém množství buněčnými kulturami bakteriálních, kvasinkových, rostlinných nebo živočišných buněk a následně přečištěny. Zahrnuje vakcíny, růstové faktory, imunomodulační léky, monoklonální protilátky a produkty z lidské krve a plazmy. Doslova je na stránkách WHO uvedeno, že to, co odlišuje biologika od ostatních léků, je skutečnost, že se jedná o proteiny, nikoliv „malé molekuly", které jsou buď syntetizovány, nebo purifikovány z rostlinných zdrojů. V běžné praxi však pojem biologická léčba je a byl nepřesně používán a vymezován poměrně volně, většinou jako monoklonální protilátky a jim podobná léčiva (fúzní proteiny), ale v některých případech rovněž jako např. „léky ovlivňující imunitní systém" atd. Někdy byl tento pojem přímo zaměňován za pojem cílená léčba, který však může označovat i malé molekuly, a je tak pojmem nadřazeným.

Joo et al. uvádějí definici cílené léčby v onkologii jako léčbu, která blokuje růst nádorových buněk interferencí se specifickými molekulami potřebnými pro kancerogenezi. Tím se liší od látek tradiční chemoterapie, které jednoduše interferují se všemi dělícími se buňkami. Dnes nicméně cílenou léčbu používáme i mimo onkologii, a vymezení termínu se tak stává více problematickým. Pokud definujeme cílenou léčbu jako léčbu, kde je dobře definovaný jeden molekulární cíl léčiva, musíme sem zahrnout i celou řadu „tradičních léků", jako je např. alopurinol. Naopak některé tyrosinkinázové inhibitory jsou zaměřeny na více molekulárních cílů (jejich specifita je nižší, multikinázové inhibitory) a terapie těmito léky může být zatížena i určitým „off-target" efektem, tedy nechtěným účinkem vyplývajícím z ovlivnění jiné než zamýšlené molekuly.

Z uvedeného vyplývá, že oba výše uvedené pojmy jsou používány dosti volně a někdy se zaměňují. Pro účely této knihy označujeme jako cílenou léčbu relativně nově zavedenou farmakoterapii zaměřenou na konkrétní známé molekulární cíle, které hrají významnou roli při patogenezi dané nemoci. Toto vymezení je relativně subjektivní a ponecháváme na autorech jednotlivých kapitol, co zahrnou do této oblasti, neboť mají nejlepší přehled o specifikách svého oboru. V zásadě se mezi cílená léčiva zařazují tzv. **velké molekuly** extracelulárně působících protilátek, případně jejich fragmenty a jim podobné proteinové molekuly („biologická léčiva v užším slova smyslu") a **malé molekuly** chemických léčiv, které pronikají do buněk a blokují intracelulární části transdukčních kaskád (především, ale nejenom tyrosinkinázové inhibitory). Tohoto rozdělení se držíme především v úvodních kapitolách, které se věnují obecné farmakologii, neboť takto rozdílné struktury mají samozřejmě zcela jinou farmakokinetiku a farmakodynamiku, a to i v případě, že cílí na stejnou molekulu (např. transmembránový receptor). Specifickou a často nepřesně chápanou problematikou je také biosimilarita biologických léčiv, která do jisté míry nahrazuje v oblasti biologické terapie termín generické bioekvivalence, rozhodně se však s tímto pojmem, který je používán pouze pro malá, chemicky dobře definovaná léčiva, nekryje. Proto je konceptu biosimilarity věnována v této knize samostatná kapitola. V poslední době se začala objevovat také nová skupina léčiv na bázi **RNA**, která rovněž můžeme řadit do skupiny cílené léčby a věnujeme jim samostatnou kapitolu.

Přestože všechny tyto skupiny léčiv mají zcela odlišné farmakologické vlastnosti, v některých bodech se mohou podobat: např. specifické nežádoucí účinky protilátky blokující extracelulární doménu transmembránového receptoru s tyrosinkinázovou aktivitou budou podobné jako nežádoucí účinky malé molekuly inhibitoru intracelulární části tohoto receptoru. Léčebný potenciál inhibice určité transdukční kaskády je někdy tak významný, že jsou záměrně vyvíjeny velké i malé molekuly zaměřené na stejný receptor, nebo různé molekuly v jedné transdukční kaskádě (obr. 1.1), případně biologické velké molekuly a RNA terapie zaměřená na stejný cíl. Jako příklady lze uvést např. trastuzumab, který blokuje extracelulární doménu receptoru HER2-neu, a lapatinib, který blokuje jeho tyrosinkinázovou intracelulární doménu, nebo evolokumab – protilátku proti proprotein konvertáze subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) a inklisiran – siRNA blokující proteosyntézu PCSK9.



Obr. 1.1 Účinek monoklonálních protilátek a malých molekul TKI na stejnou signální dráhu (nakreslil J. M. Hartinger).
EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor, TK – tirosinkináza, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

1.1 Stručná historie vývoje biologické a cílené léčby

Novodobá historie biologických léčiv a terapie monoklonálními protilátkami se začala psát roku 1975, kdy byla vyvinuta technika tzv. hybridomů, tedy spojení dvou buněk za vzniku jedné, která má vlastnosti obou. Jednoduše – pokud spojíme B lymfocyt a myelomovou buňku, dostaneme nekonečně se dělící buňky, které všechny produkují stejnou protilátku. Tímto způsobem je možno vyrábět velké množství monoklonálních protilátek v průmyslovém měřítku za účelem terapeutického, případně jiného využití (např. jako reagencia v imunochemických diagnostických metodách).

První terapeuticky využívaná monoklonální protilátka byl zcela myší muromomab-CD3 registrovaný americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v roce 1986 pro léčbu akutní rejekce transplantátu. Teprve v roce 1994 byla registrována první chimérická protilátka, resp. samotný Fab fragment, který měl za účelem snížení imunogenicity myší konstantní doménu nahrazenou lidskou konstantní doménou. Jednalo se o abciximab, antiagregační lék namířený proti glykoproteinovému receptoru IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) trombocytů. V roce 1997 potom přišla velice úspěšná IgG_1 chimérická protilátka proti CD20 antigenu B lymfocytů, rituximab, který se dodnes hojně využívá v terapii B buněčných malignit, ale i jako imunosupresivum v terapii autoimunitních chorob. Následně přišly ještě více „polidštěné" humanizované protilátky (1997 daklizumab – anti-IL-2 v prevenci rejekce transplatátu) a v roce 2002 první zcela lidské protilátky (adalimumab – anti-TNF v terapii revmatoidní artritidy a dalších autoimunit). Nyní se nacházíme v době, kdy jsou již plně lidské protilátky dále upravovány pomocí cílených genových manipulací metodami proteinového inženýrství za účelem zlepšení farmakologických vlastností, případně konjugovány s dalšími léčivy, která dopravují na místo žádoucího účinku. V zásadě je tento proces vývoje pro biologika v širším slova smyslu vlastně typický, stačí si vzpomenout na vývoj inzulinu – počínaje zvířecími produkty přes plně lidský inzulin až po cíleně upravovaná analoga s výhodnějšími farmakologickými vlastnostmi, nebo např. erytropoetin a jeho novější analoga.

První z malých molekul cílené léčby byl imatinib, tyrosinkinázový inhibitor (TKI), který byl FDA registrován pro léčbu chronické myeloidní leukemie v roce 2001. Následně bylo syntetizováno několik desítek TKI, které jsou v rámci skupin cílených na jednotlivé tyrosinkinázy často děleny do několika generací, které se liší farmakokinetikou (např. průnikem hematoencefalickou bariérou) nebo farmakodynamikou (např. selektivitou k různým podtypům určité tyrosinkinázy). Podobně se někdy do generací rozdělují i monoklonální protilátky (např. anti-CD20, které se liší epitopem a/nebo aktivací různých mechanismů účinku). Monoklonální protilátky, jak je vidět z výše uvedeného, začínaly mimo onkologii a teprve následně došlo k jejich významnému uplatnění v této oblasti, takže v určitém období byla „biologická terapie" vnímána (nepřesně) jako doména léčby nádorových onemocnění. TKI byly naproti tomu od počátku vyvíjeny jako protinádorová léčiva, nicméně následně se (především tzv. inhibitory Janusových kináz) rozšířily jako imunosupresiva i mimo onkologickou terapii.

K červnu roku 2022 bylo (mimo biosimilární registrace) registrováno v USA 122 a v EU 114 monoklonálních protilátek. FDA registroval k roku 2023 celkem 80 tyrosinkinázových inhibitorů, především pro terapii nádorových onemocnění, ale rovněž pro terapii autoimunit. Mnoho z těchto léků je indikováno k terapii několika často nádorových i nenádorových onemocnění a používají se v několika medicínských odvětvích. Rovněž pacienti často trpí několika onemocněními, která vyžadují podávání více různých biologik a léků z oblasti cílené terapie najednou nebo podávání jednoho léku z více indikací. Jednotlivé kapitoly v této knize se snaží předložit čtenáři obecnou farmakologickou charakteristiku cílených léčiv a možnosti nejnovější cílené terapie v daných oblastech, tedy napomoci v rychlé orientaci, co může pacient s daným onemocněním očekávat v rámci moderní léčby na specializovaných pracovištích v době, kdy cílené léky často výrazně proměňují průběh a prognózu dříve obtížně léčitelných chorob.

Literatura

Eisenberg S. Biologic therapy. J Infus Nurs. 2012;35:301–313.

Hartinger JM, Kratky V, Hruskova Z, et al. Implications of rituximab pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in various immune-mediated glomerulopathies and potential anti-CD20 therapy alternatives. Front Immunol. 2022;13:1024068.

Huang L, Jiang S, Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001–2020). J Hematol Oncol. 2020;13:143.

Joo WD, Visintin I, Mor G. Targeted cancer therapy--are the days of systemic chemotherapy numbered? Maturitas. 2013;76:308–314.

Lu RM, Hwang YC, Liu IJ, et al. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. J Biomed Sci. 2020;27:1.

Lyu X, Zhao Q, Hui J, et al. The global landscape of approved antibody therapies. Antib Ther. 2022;5:233–257.

Roskoski R Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2024 update. Pharmacol Res. 2024;200:107059. Erratum in: Pharmacol Res. 2025;217:107804.

Wlassits R, Müller M, Fenzl KH, et al. JAK-Inhibitors – A Story of Success and Adverse Events. Open Access Rheumatol. 2024;16:43–53.

WHO. Biologicals – overview. Online. Dostupné na: https://www.who.int/health-topics/biologicals#tab=tab_1. [citováno 2025-07-24].

2 Monoklonální protilátky a fúzní proteiny

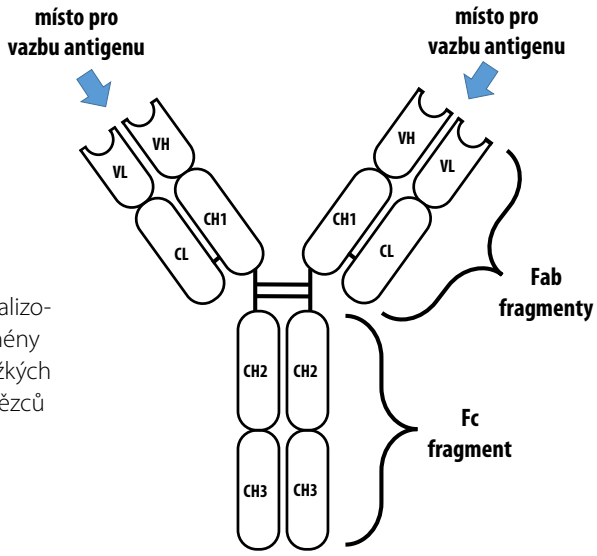
Jan Miroslav Hartinger

Monoklonální protilátky a fúzní proteiny jsou terapeutické proteiny vytvářené metodami proteinového inženýrství. Jejich molekuly jsou o několik řádů větší, než je běžné u většiny chemických léčiv, a proto sdílejí určité farmakologické vlastnosti, i když se dnes používají pro léčbu celé řady vzájemně nesouvisejících diagnóz. Zásahy do aminokyselinové sekvence molekul lze potom upravovat jejich farmakokinetické i farmakodynamické vlastnosti, což se stále více uplatňuje u léčiv, která jsou používána v klinické praxi.

2.1 Monoklonální protilátky

2.1.1 Základní struktura monoklonálních protilátek

Protilátky jsou tvořeny dvěma Fab (fragment antigen-binding) fragmenty, na kterých jsou variabilní domény určující specifitu vazby pro určitý antigen, a jedním Fc (fragment crystallizable) fragmentem, který je zodpovědný za vazbu protilátky na buněčné receptory (obr. 2.1). Monoklonální protilátky jsou produkovány jedním buněčným klonem, mají tedy stejné variabilní domény, a tím dobře definované zacílení na konkrétní antigenní strukturu v organismu (jedná se o cílenou léčbu).



CL – konstantní domény lehkých řetězců, Fab – antigen vázající fragmenty, Fc – krystalizovatelný fragment, CH1–3 – konstantní domény těžkých řetězců, VH – variabilní domény těžkých řetězců, VL – variabilní domény lehkých řetězců

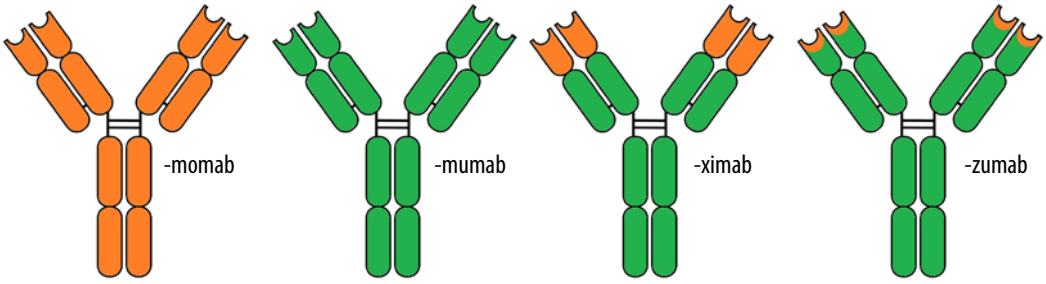
Obr. 2.1 Schematické znázornění protilátky (nakreslil J. M. Hartinger)

Až na jedinou výjimku byly dosud (resp. k roku 2022) všechny registrované a terapeuticky využívané monoklonální protilátky izotypu imunoglobulinu G (IgG). Nebudeme se zde tedy zabývat specifickými vlastnostmi protilátek jiných izotypů.

2.1.2 Názvosloví monoklonálních protilátek

Nomenklatura monoklonálních protilátek byla do roku 2016 založena z velké části na označení jejich živočišného původu. Vzhledem k tomu, že velká část protilátek, které jsou v současné době v klinickém využití, získala svá jména před rokem 2016, uvádíme zde tento „starší způsob" tvoření názvů.

Na začátku vývoje monoklonálních protilátek stály myší protilátky produkované hybridomy z myších B lymfocytů a myší myelomové linie označované koncovkou **-momab**. Tyto protilátky se v současné době již v léčbě nepoužívají, neboť způsobují silnou imunitní odpověď, ale našly využití jako reagencie v laboratorní diagnostice. Následně byly vyrobeny chimérické protilátky (**-ximab**) a humanizované protilátky (**-zumab**). Přesná definice chimérických a humanizovaných protilátek podle Světové zdravotnické organizace (WHO) se několikrát měnila, lze však zjednodušeně říci, že chimérické protilátky jsou z 65–90 % homologní s lidskými protilátkami a mají stále variabilní část Fab fragmentu myšího původu. Humanizované protilátky jsou pak z 95 % homologní s lidskými protilátkami a pouze jejich oblasti rozpoznávající antigen zůstávají myšího původu. Nejnovější skupinou jsou z hlediska této nomenklatury plně lidské protilátky s koncovkou **-mumab**. Přestože s větším zastoupením lidského proteinu jsou tyto léky teoreticky méně imunogenní, ani u plně humánních protilátek není zcela vyloučena indukce tvorby protilátek proti léčivu (anti-drug antibodies – ADA), které mohou negativně ovlivnit účinnost léčby. Schematické znázornění rozdílů různých typů protilátek podle nomenklatury platné do roku 2016 je na obrázku 2.2.



Obr. 2.2 Základní rozdělení monoklonálních protilátek podle živočišného původu podle nomenklatury platné do roku 2016. Oranžová barva – protein myšího původu, zelená barva – protein lidského původu (nakreslil J. M. Hartinger)

Vypovídající hodnotu názvů biologických léčiv měly dále zvýšit morfémy, které pomáhají rozlišit cílový orgánový systém, pro který se protilátka používá. Např. **-tu-** je morfém pro protilátku namířenou proti nádoru (tumoru). Tento morfém je značně rozšířen, např. v názvech trastuzumab, panitumumab, rituximab apod. S dalším rozšiřováním indikací však tyto morfémy mohou být zavádějící a všeobecně nejsou příliš silně vnímány. Např. rituximab je protilátka namířená proti CD20 a její prvotní indikací byl B non-Hodgkinův lymfom, v dnešní době se však hojně využívá i jako imunosupresivum. Pro imunomodulátory je přitom vyhraněn morfém **-li-**.

Tento morfém např. slyšíme v názvu okrelizumab, který je sice indikován pouze k terapii roztroušené sklerózy, nicméně cílí na stejnou molekulu jako rituximab.

V roce 2016 bylo od utváření přípon podle živočišného původu upuštěno, neboť nepřinášelo žádnou významnou informaci pro klinickou praxi. V zásadě totiž nejsou dostupné vědecky podložené důkazy o tom, že např. chimérická protilátka je pro pacienty rizikovější než humanizovaná nebo humánní. Proto protilátky, které získaly název mezi lety 2016 a 2021 mají zachovanou pouze koncovku **-mab** a morfém určující jejich použití, např. bamlanivimab s morfémem **-vi-**, který odkazuje na protivirové použití.

Se zásadní reformou pak přišla WHO v roce 2021. Tou je zrušení přípony -mab a její nahrazení čtyřmi novými příponami. Přípona **-tug** má sloužit pro označení neupravených imunoglobulinů. Přípona **-bart** má označovat uměle vytvořené imunoglobuliny se sekvencí aminokyselin upravenou metodami proteinového inženýrství (kap. 2.2). Dále se jedná o příponu **-ment**, která označuje fragmenty protilátek, a příponu **-mig** pro protilátky zacílené proti více antigenům (např. bispecifické, kap. 2.2.4). Tento nový systém je zatím spíše návrhem než živou nomenklaturou, lze však předpokládat, že s novými registrovanými biologickými léčivy bude v budoucnu nabývat na významu. Jako příklad může posloužit zigakibart – humanizovaná IgG_4 protilátka proti cytokinu APRIL (a proliferation-inducing ligand) testovaný v terapii IgA nefropatie (kap. 13).

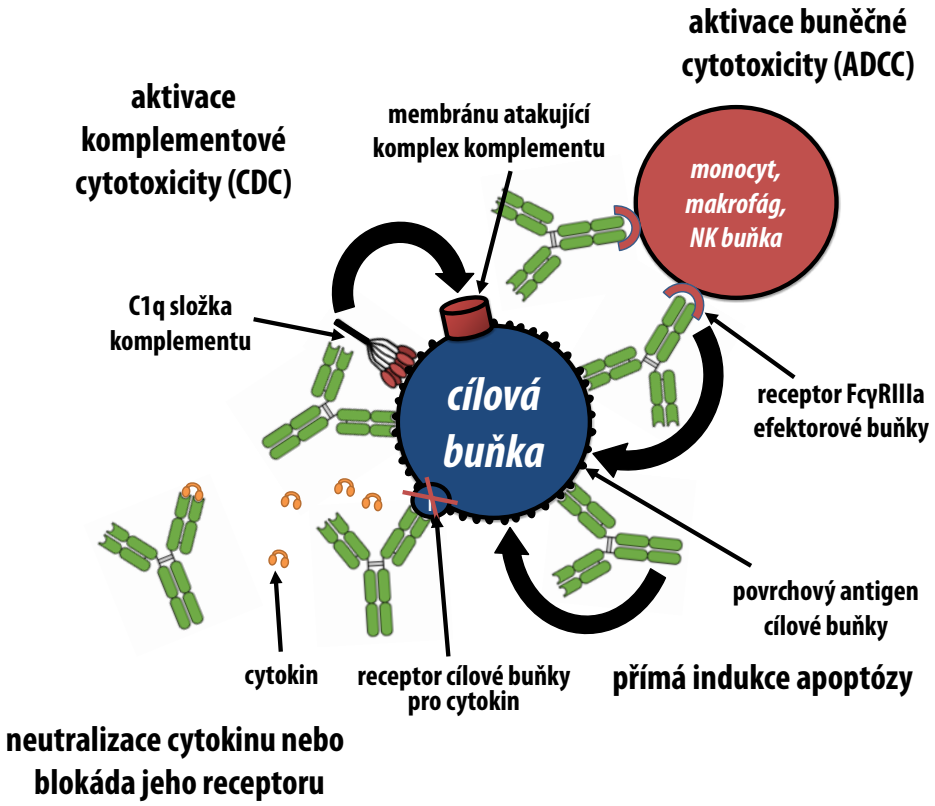
2.1.3 Farmakodynamické působení monoklonálních protilátek

Monoklonální protilátky působí buď samy o sobě, nebo mohou aktivovat další složky imunitního systému (komplement a efektorové buňky). Samotné protilátky mohou neutralizovat (vychytávat) z krve solubilní element – zpravidla cytokin (např. TNF, RANKL, VEGF...), nebo se mohou vázat na některý z antigenů na buněčném povrchu (CD20, EGFR...). Tento antigen může, ale nemusí být receptor. V případě, že se vážou na buněčný receptor, mohou blokovat jeho aktivitu. Samotné označení buňky monoklonální protilátkou může také vést k její apoptóze. Kromě toho mohou monoklonální protilátky poškodit cílové buňky aktivací klasické cesty komplementu na jejich povrchu. Po navázání protilátky na antigen na plazmatické membráně dojde k navázání faktoru C1q, jeho konformační změně a následnému sledu reakcí, které dají vzniknout klasické C3 konvertáze s následnou aktivací dalších složek komplementu a vznikem membránu atakujícího komplexu (cytotoxicita závislá na komplementu [CDC]). Dalším mechanismem je aktivace monocytů, makrofágů a NK (natural killer) buněk po navázání Fc fragmentu monoklonální protilátky na receptor FcγR těchto buněk (buněčná cytotoxicita závislá na protilátkách [ADCC], protilátkami zprostředkovaná buněčná fagocytóza [ADCP]). Genetický polymorfismus v genu pro FcγR zčásti vysvětluje rozdílnou účinnost některých monoklonálních protilátek a dalších cílených léčiv u různých pacientů. Tyto jednotlivé mechanismy účinku monoklonálních protilátek jsou různě významné pro účinnost jednotlivých léčiv a uvádí je tabulka 2.1 a schematicky znázorňuje obrázek 2.3.

Tab. 2.1 Mechanismy účinku monoklonálních protilátek

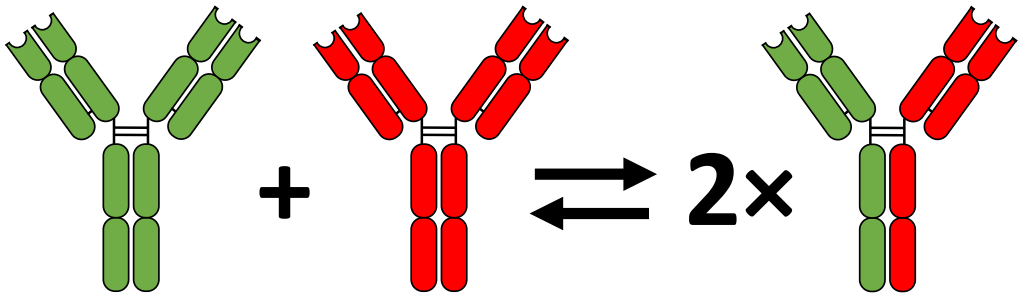
Mechanismus účinku		Příklady
samotná protilátka		
neutralizace solubilního elementu (vychytávání cytokinu)		VEGF (bevacizumab), RANKL (denosumab), IL-5 (mepolizumab)
vazba na antigen na buněčném povrchu	indukce apoptózy	CD20 (rituximab), EGFR (cetuximab)
	blokáda receptorové funkce antigenu	IL-5R (benralizumab), EGFR (cetuximab)
protilátka + efektorový systém		
aktivace komplementu na povrchu buňky (CDC)		CD20 (rituximab)
aktivace efektorových buněk (ADCC)		IL-5R (benralizumab), CD20 (obinutuzumab), EGFR (cetuximab)

ADCC – buněčná cytotoxicita závislá na protilátkách (antibody dependent cellular cytotoxicity), CD – cluster of differentiation, CDC – cytotoxicita závislá na komplementu (complement dependent cytotoxicity), EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor, IL – interleukin, RANKL – ligand pro receptor aktivující nukleární faktor kappa B, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor



Obr. 2.3 Schematické znázornění hlavních mechanismů účinku monoklonálních protilátek (nakreslil J. M. Hartinger)

Z tabulky 2.1 je patrné, že mnohé protilátky mají několik mechanismů účinku a zároveň že v rámci skupin protilátek namířených proti jednomu antigenu se mohou dominantní mechanismy účinku lišit (např. rituximab – CDC a obinutuzumab – ADCC). Do velké míry je to dáno podtypem IgG, ke kterému daná protilátka patří. Přirozené IgG protilátky se dělí na 4 podtypy lišící se ve struktuře Fc fragmentu (IgG_{1-4}). Fc fragment není sice zodpovědný za specifitu vazby k cílovému antigenu, nicméně významně ovlivňuje jak farmakokinetiku (např. IgG_3 mají výrazně kratší poločas než ostatní podtypy), tak i farmakodynamiku léčiv ve smyslu aktivace různých mechanismů účinku. Podtyp IgG_1 silně aktivuje ADCC i komplement (např. alemtuzumab, trastuzumab...), zatímco IgG_3 aktivuje především komplement. IgG_2 (denosumab, panitumumab) aktivuje komplement a cytotoxickou reakci pouze mírně a IgG_4 (natalizumab) téměř vůbec. IgG_4 protilátky jsou tedy považovány za protizánětlivý izotyp. Dalším specifikem IgG_4 protilátek je jejich schopnost vyměňovat pomocí glutathionu jeden těžký a jeden lehký řetězec, tedy polovinu celé molekuly mezi jednotlivými molekulami (obr. 2.4). Tato vlastnost je vázána na CH3 doménu izotypu IgG_4 (obr. 2.1), a vznikají tak vlastně přirozeným způsobem bispecifické protilátky. Tato vlastnost by však nebyla v případě terapeutických protilátek vhodná, a proto je blokována úpravami Fc fragmentu, stejně jako modulace jejich schopnosti aktivovat komplement a ADCC. Více o této problematice pojednáváme v kapitole 2.2.



Obr. 2.4 IgG_4 si *in vivo* mohou vyměňovat poloviny molekul mezi sebou, vznikají tak přirozeně bispecifické protilátky (nakreslil J. M. Hartinger)

Cílovou strukturou monoklonálních protilátek jsou tedy buď buňky (např. nádorové, nebo imunitní), nebo cytokiny, které hrají roli v patogenezi konkrétní nemoci, případně jejich receptory. Výsledný efekt se liší stejně dramaticky, jako se mezi sebou liší účinky chemických léčiv, lze tedy říci, že i když monoklonální protilátky mají podobnou strukturu a do jisté míry s tím spojenou podobnou farmakokinetiku, tak tvoří vedle klasických chemických léčiv, tzv. malých molekul, další, podobně rozmanitou skupinu léčiv a s malými molekulami se v mnohém mohou doplňovat nebo je nahrazovat. V průběhu vývoje tak vznikaly, podobně jako u chemických léčiv se stejným mechanismem účinku, skupiny biologických léků cílících na stejný antigen. Příklady některých úspěšných molekulárních cílů a proti nim namířených biologických léčiv uvádí tabulka 2.2. Je zajímavé, že léčiva se stejným účinkem se často využívají i ve velice odlehlých oblastech medicíny, např. anti-VEGF terapie v léčbě kolorektálního karcinomu a v léčbě onemocnění sítnice (kap. 8 a 16). I s tímto fenoménem se však setkáváme také u chemických léčiv (např. betablokátory v léčbě srdečního selhání, ale i glaukomu). V některých případech se indikace pro jednotlivá léčiva ze stejné skupiny nemusí překrývat, což je dáno nejen rozdílnou účinností pro jednotlivé diagnózy, ale také politikou farmaceutických firem, které neprovádí vždy studie pro všechny možné diagnózy. Ve skupinách se stejným cílem se objevují i protilátky s různou farmakodynamikou

nebo protilátky vázající cytokin a protilátky blokující receptor pro tento cytokin. Zcela odlišným přístupem, který ilustruje rozsáhlé možnosti této technologie, je využití monoklonálních protilátek jako pasivní imunizace, které bylo krátkodobě velmi rozšířené v průběhu infekce SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) (bamlanivimab, tixagevimab, cilgavimab...). U těchto protilátek koncovka **-vimab** odkazovala na jejich antivirové použití.

Tabulka 2.2 Vybrané skupiny léčiv se společným terapeutickým cílem

Cílová molekula	Léčiva	Hlavní indikace
CD20 (povrchový antigen B lymfocytů)	rituximab, okrelizumab, veltuzumab, ofatumumab, obinutuzumab	autoimunitní onemocnění, non-Hodgkinův lymfom, chronická lymfocytární leukemie
anti-TNF	infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab (fragment), etanercept (fúzní protein)	revmatoidní artritida, idiopatické střevní záněty
IL-5 (cytokin nutný pro vyzrávání eozinofilů)	mepolizumab, reslizumab, benralizumab (blokuje receptor)	eozinofilní astma, rinosinusitida s polypy
VEGF	bevacizumab, ranibizumab, aflibercept (fúzní protein)	kolorektální karcinom, onemocnění sítnice (intravitreální aplikace)
EGFR	cetuximab, panitumumab	kolorektální karcinom, karcinom hlavy a krku
PD-1 (receptor T lymfocytů) / PD-1L	pembrolizumab (PD-1), nivolumab (PD-1), cemiplimab (PD-1), atezolizumab (PD-1L), durvalumab (PD-1L), avelumab (PD-1L)	protinádorová imunoterapie – aktivace T lymfocytární odpovědi proti nádorovým buňkám melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic, renálního karcinomu a dalších (kap. 8.4.2 a 10.5.2)

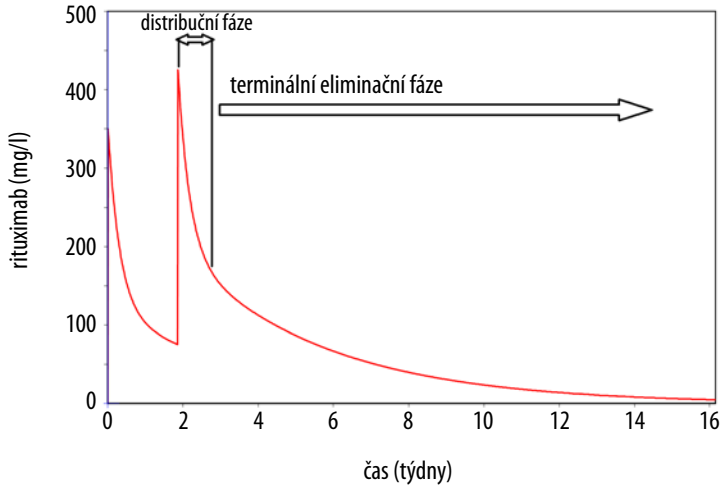
CD – cluster of differentiation, EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor, IL – interleukin, PD-1 – receptor 1 programované buněčné smrti, PD-1L – ligand 1 pro PD-1, TNF – tumor nekrotizující faktor, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

Jak již bylo řečeno, monoklonální protilátky mohou blokovat receptory na povrchu buněk, nebo jejich ligandy. V některých případech jsou zároveň dostupné i malé molekuly tyrosinkinázových inhibitorů (TKI) (kap. 3), které blokují intracelulární signalizační kaskádu na tento receptor navazující. Vznikají tak skupiny léčiv, která přes zcela odlišnou strukturu sdílejí kromě indikací i některé nežádoucí účinky plynoucí ze skutečnosti, že mají na buněčné úrovni společný terapeutický cíl – jednu signální kaskádu. Tak se např. u anti-VEGF terapie často rozvíjí hypertenze a proteinurie jako nežádoucí účinek, ať již se jedná o léčbu velkými biologiky, nebo malými molekulami TKI (obr. 1.1).

2.1.4 Farmakokinetika monoklonálních protilátek

Monoklonální protilátky mají specifickou farmakokinetiku podobnou jako endogenní IgG a odlišnou od většiny malých molekul. Nejlépe ji popisuje dvoukompartmentový model s centrálním plazmatickým kompartmentem o objemu 2–3 litry (skutečný objem krevní plazmy) a periferním kompartmentem, jehož velikost je specifická pro konkrétní léčivo a je ovlivněna rovněž četností výskytu cílového antigenu ve tkáních. Celkový distribuční objem tak nabývá hodnot zhruba 8–20 litrů. Pokud se v případě protinádorové terapie protilátky vážou na nádorové buňky, dochází k vychytávání protilátek v nádoru, a zdánlivě se tak zvětší distribuční objem. V některých případech se potom může zdánlivý distribuční objem zmenšovat při snížení počtu nádorových buněk v průběhu úspěšné terapie.

Bezprostředně po intravenózní (i. v.) aplikaci léčiva se ustaví jeho vysoká koncentrace v krvi a začne probíhat distribuční fáze, při které dochází k přesunu protilátky z plazmy do tkání. Distribuce je relativně pomalá, typický poločas poklesu plazmatických hladin v distribuční fázi je přibližně 2 dny. Po několika dnech dojde k ustavení rovnováhy mezi plazmou a tkáněmi a nastupuje terminální eliminační fáze s poločasem zpravidla kolem 20 dní pro IgG_1, IgG_2 a IgG_4. Ilustrativní průběh plazmatických koncentrací po i. v. podání monoklonální protilátky izotypu IgG_1 je na obrázku 2.5. Pro IgG_3 je poločas významně kratší (přibližně 7 dní), mj. z tohoto důvodu a z důvodů složitější výroby než u ostatních podtypů IgG nejsou v současné době protilátky IgG_3 využívány v klinické praxi.



Obr. 2.5 Průběh plazmatických koncentrací monoklonální protilátky po podání dvou dávek 1 000 mg s odstupem 14 dní (rituximab). Průběh křivky není exponenciální – nejprve dochází k rychlému poklesu po podání infuze (distribuce do tkání) a následuje pomalý pokles v terminální eliminační fázi. Farmakokinetické parametry jsou převzaty ze studie s rituximabem. Modelováno v programu MW\Pharm++ (Mediware, Czech Republic).

Velikou výhodou monoklonálních protilátek je nezávislost jejich farmakokinetiky na stavu eliminačních orgánů (játra, ledviny – s výjimkou nespecifické proteinurie). Zároveň lékové interakce se uplatňují minimálně a jsou zprostředkovány zcela specifickými mechanismy (kap. 2.6).

Absorpce

Kromě i. v. aplikace, je možné monoklonální protilátky rovněž aplikovat subkutánně (s. c.) (např. denosumab, rituximab, trastuzumab...), případně intramuskulárně (i. m.) (tixagevimab, cilgavimab). V případě s. c. aplikace bývá často za účelem zlepšení absorpce v léčivém přípravku jako aditivum přítomna hyaluronidáza. Ve srovnání s i. v. aplikací je při s. c. podání 20–50 % podané dávky degradováno ještě před vstupem do systémového oběhu, a proto je nutno podávat vyšší dávky. Po s. c. aplikaci se protilátky konvekcí (prouděním intersticiální tekutiny) dostávají do lymfy a lymfatickými cévami do krevního oběhu. Množství vstřebané protilátky při s. c. podání je variabilní a je ovlivněno celou řadou faktorů (tělesná hmotnost, věk, pohlaví, fyzická aktivita, místo aplikace atd.). Maximálních plazmatických koncentrací je při s. c. podání dosaženo za 1–8 dní.

Distribuce

Jak již bylo uvedeno, po i. v. aplikaci se protilátka nachází ve vysoké koncentraci v plazmatickém kompartmentu, který tvoří cca 2–3 litry. Postupně dochází pomocí konvekce a transcytózou k její distribuci do tkání. Zatímco protilátky poměrně těžce pronikají z krve přes kapilární póry do intersticiální tekutiny, lehce se dostávají přes velké póry lymfatických cév ze tkání do lymfy. Koncentrace volných protilátek je tak ve tkáních významně nižší než v krvi. Tento rozdíl je výraznější ve tkáních s pevnými spoji mezi endoteliemi kapilár (tight junctions). Ty nacházíme např. v hematoencefalické bariéře.

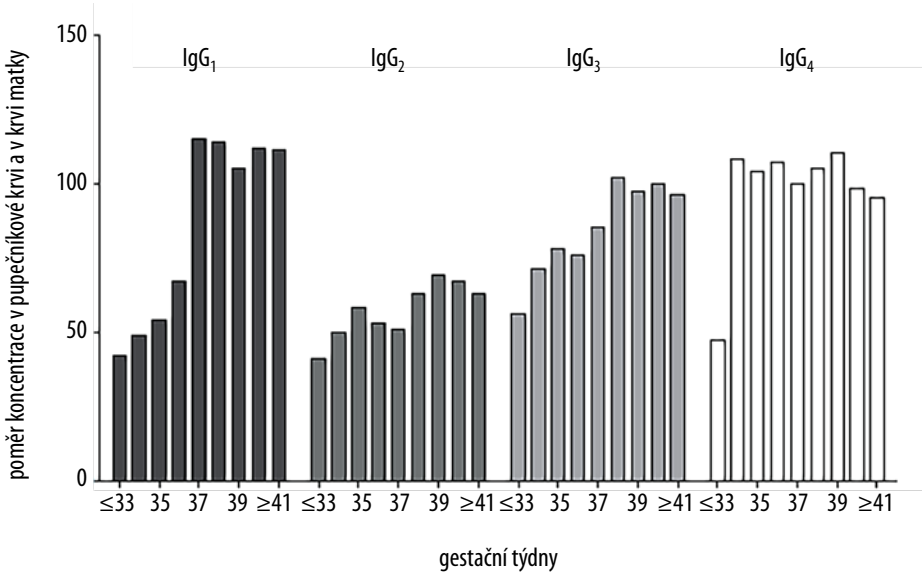
Fenestrované kapiláry a sinusoidy jater, sleziny nebo kostní dřeně umožňují přechod většího množství protilátek, a tím i jejich větší koncentraci v těchto orgánech. Do centrálního nervového systému (CNS) naopak exogenně podané monoklonální protilátky prakticky nepronikají. Proto je v případě potřeby nutné podávat je intratekálně. V současné době je sice tento způsob podání off label, nicméně existuje poměrně velké množství kazuistik popisujících úspěšnou intratekální aplikaci trastuzumabu a rituximabu při léčbě meningeálního rozsevu nádorových onemocnění. Analogickým příkladem je intravitreální aplikace anti-VEGF protilátek, nebo fúzních proteinů při léčbě onemocnění sítnice.

Přestože biologická léčiva nepronikají hematoencefalickou bariérou, nejsou zcela bez významu v terapii onemocnění postihujících CNS. Klinické studie prokázaly efektivitu nivolumabu v terapii mozkových metastáz maligního melanomu, přestože jeho koncentrace v cerebrospinální tekutině jsou zanedbatelné. Zdá se, že tento inhibitor imunitních kontrolních bodů (kap. 8.4) blokuje receptor 1 programované buněčné smrti (PD-1) na T lymfocytech na periferii, a tím je aktivuje pro boj s nádorem po jejich prostupu hematoencefalickou bariérou. Stejně tak natalizumab je možno použít v terapii roztroušené sklerózy, nicméně jeho efekt je naopak blokáda prostupu autoreaktivních lymfocytů do CNS (kap. 15.1.2).

Rozsah distribuce monoklonálních protilátek závisí rovněž na afinitě protilátky k cílové molekule a četnosti výskytu cílové molekuly ve tkáních. Pokud protilátky nenacházejí ve tkáních cílový antigen, ustaví se v intersticiální tekutině 2–10× nižší koncentrace než v plazmě. Protilátky, které mají cílový antigen v periferních tkáních, se naopak v těchto tkáních kumulují. Četnost antigenů může být v některých případech ovlivněna i dalšími podávanými léčivy. Tak např. při podání statinů stoupá exprese PCSK9 – cílového antigenu evolokumabu. Při poklesu antigenů ve tkáni se naopak zvyšuje plazmatická koncentrace protilátek, a zdánlivě se tak zmenšuje distribuční objem. K významné fluktuaci počtu antigenů dochází především u hematoonkologických onemocnění, kdy tzv. tumor burden ovlivní významně farmakokinetiku terapeutické protilátky především v počátku terapie. V případě efektivní léčby potom počet cílových buněk rychle klesá, a tím se zdánlivě zmenšuje distribuční objem a clearance léčiva.

Přestup protilátek do vyvíjejícího se embrya a plodu

Protilátky v malém množství pronikají do plodu již ve velmi raných fázích těhotenství. Malé množství IgG (cca 0,180 g/l) je detekovatelné v coelomové tekutině embrya již 6. týden těhotenství. Důležitou konsekvencí přítomnosti Fc fragmentu ve struktuře léčiva je potom jeho ochotný průnik placentou. Placenta je bohatě vybavena neonatálními Fc receptory (FcRn) (Brambellovy receptory viz níže) a mateřské protilátky pronikají placentou pomocí transcytózy již počínaje 2. trimestrem (po ukončení organogeneze). Mezi 17. a 22. týdnem je koncentrace protilátek plodu asi 5–10 % koncentrace matky, 28.–32. týden je to již 50 % a poslední měsíc gravidity koncentrace u plodu velice rychle stoupají, takže novorozenec může mít dokonce vyšší koncentrace protilátek v krvi než matka. Tato vlastnost je nejsilněji vyjádřena u podtypu IgG_1 (od 37. týdne již koncentrace vyšší než u matky), méně potom u IgG_4 a IgG_3 (dosahují koncentrace podobné jako u matky), nejslaběji je potom transport vyjádřen u IgG_2 (maximálně kolem 60 % koncentrací



Obr. 2.6 Poměr koncentrace protilátek v pupečníkové krvi a v krvi matky podle gestačního stáří (upraveno podle Jauniaux et al., 1995)

matky), nicméně uplatňuje se i u modifikovaných Fc fragmentů IgG. Poměr koncentrace protilátek v pupečníkové krvi a v krvi matky znázorňuje obrázek 2.6.

Jedná se o přirozený mechanismus pasivní imunizace, který se týká i exogenně podaných biologických léčiv. Tak např. pronikají placentou anti-TNF léčiva se zachovaným Fc fragmentem, včetně fúzního proteinu etanerceptu, s jedinou výjimkou, kterou je certolizumab, který je tvořen pouze Fab fragmentem anti-TNF protilátky s připojeným polyetylenglykolovým zbytkem. U novorozenců s malou porodní váhou / nízkým gestačním stářím je snížena efektivita přenosu všech IgG podtypů, nejvíce se to však projevuje u podtypu IgG_1 a IgG_2. Z tohoto důvodu byl pravděpodobně zaznamenán i velice nízký přestup modifikované protilátky IgG_2 ekulizumabu při terapii paroxysmální noční hemoglobinurie v průběhu těhotenství, naproti tomu rituximab (IgG_1) proniká ochotně i s farmakologickou odpovědí u novorozence.

Obecně lze říci, že pokud protilátka placentou pronikne, výsledný efekt léčiva na vývoj plodu odpovídá blokádě cílové struktury ve vyvíjejícím se organismu a nemusí mít nutně negativní vliv na jeho další vývoj. Zkušenosti jsou však zatím omezené a je třeba se vždy seznámit s konkrétními doporučenými postupy pro danou látku. Jako příklad transplacentárního přenosu monoklonální protilátky, která způsobila terapeutickou odezvu u plodu, může posloužit kazuistika, kdy byl matce v průběhu těhotenství podáván rituximab (1× týdně 30.–33. týden těhotenství) a novorozenec měl po narození kompletní depleci B lymfocytů. Tato deplece byla reverzibilní, po 3 měsících byl zaznamenán vzestup jejich počtu a normální hodnoty B lymfocytů se ustavily 6. měsíc života. Podání rituximabu, přestože vyvolal farmakologickou odpověď, nemělo zjevný negativní vliv na další vývoj dítěte.

Zajímavou kapitolou je také přestup monoklonálních protilátek do mléka, který je vysoce druhově specifický. Zatímco v případě skotu jsou novorozená telata závislá z větší části na postnatální intestinální absorpci IgG protilátek, a kravské kolostrum má proto vysokou koncentraci IgG, v případě lidí je naopak hlavním mechanismem humorální imunizace novorozence výše zmíněný transplacentární přenos. Koncentrace monoklonálních protilátek IgG v lidském mléce

je tedy výrazně menší než v plazmě (např. pro infliximab je poměr 1 : 20), což pravděpodobně nepředstavuje velké riziko pro kojeného novorozence, i když receptor FcRn je ve střevě aktivní jak u novorozenců, tak i v pozdějším věku.

Metabolismus

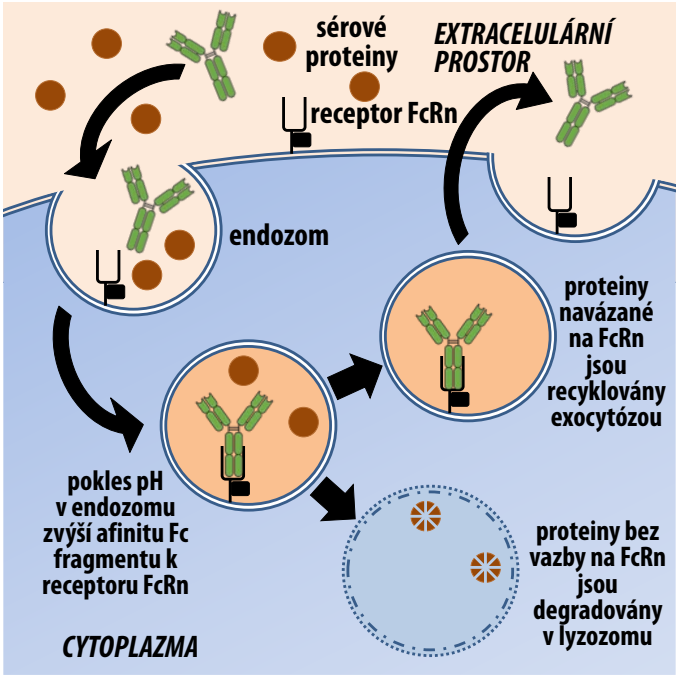
Metabolická fáze, jak ji známe z farmakokinetiky klasických chemických léčiv a xenobiotik u monoklonálních protilátek, chybí.

Eliminace

Ve fyziologickém stavu nedochází k renální eliminaci protilátek (o té lze hovořit pouze v případě nespecifické proteinurie). Rovněž hepatální eliminace se neuplatňuje. Hlavní cestou eliminace protilátek je jejich degradace v buněčných lyzozomech. K průniku protilátky do lyzozomu dochází následujícími mechanismy:

Pinocitóza (vliv receptoru FcRn)

Pinocitóza probíhá konstitutivně v cévních endoteliích a jedná se o velice efektivní způsob odstraňování proteinů z plazmy. Dovnitř do buňky jsou z plazmatické membrány odštěpovány malé váčky (endozomy) s tekutým obsahem, který představuje roztok z vnějšího prostředí buňky. Proteiny, které jsou tímto způsobem pohlceny, podléhají degradaci v lyzozomech. Aby tímto způsobem nedošlo k nadměrným ztrátám protilátek, je membrána nově vznikajících endozomů vybavena receptorem FcRn schopným v kyselém prostředí zachytit Fc fragment molekul, a tak je ochránit před degradací. Při acidifikaci endozomu se výrazně zvýší afinita Fc fragmentu k tomuto receptoru, a ten umožní návrat protilátky k plazmatické membráně a její vypuštění do



Obr. 2.7 Schéma recyklace monoklonálních protilátek pomocí receptoru FcRn (nakreslil J. M. Hartinger)

vnějšího prostředí (obr. 2.7). Podobným mechanismem ochraňuje receptor FcRn před degradací i albumin. **Velice důležité je, že tuto schopnost ochránit léčivo před degradací si fragmenty Fc zachovávají i v případě, že jsou součástí uměle vytvořených monoklonálních protilátek a fúzních proteinů** (kap. 2.2 a 2.3).

V případě, že k exocytóze dojde na opačné straně buňky, hovoříme o průchodu protilátky skrz buňku transcytózou. Tímto způsobem jsou zachovány dvě třetiny protilátek, které jsou pohlceny endoteliemi. Počtem receptorů FcRn je regulována koncentrace protilátek v krvi: v případě, že je v krvi protilátek příliš mnoho, dojde k vysycení receptorů FcRn a nenavázané protilátky jsou rychle degradovány. K tomu dochází i při aplikaci velkého množství intravenózních imunoglobulinů (IVIG), které vysytí receptor FcRn, a mohou tak zkrátit poločas autoreaktivních protilátek u autoimunitních chorob, nebo při zvýšené endogenní produkci protilátek, např. při mnohočetném myelomu. V těchto případech se zkracuje poločas exogenních i endogenních protilátek. Fc fragmenty podtypů IgG_1, IgG_2 a IgG_4 mají vysokou afinitu k receptoru FcRn, proto mají dlouhý poločas (18–21 dní). Naproti tomu Fc fragment IgG_3 má afinitu nižší. Protilátky IgG_3 se tak eliminují s poločasem pouze 7 dní. Dalšími modifikacemi Fc fragmentu byly uměle vytvořeny molekuly, které mají poločas až 90 dní. Z důvodu rozdílné afinity k receptoru FcRn se u různých izoforem IgG může kromě clearance měnit rovněž rozsah absorpce při s. c. podání.

Endocytóza zprostředkovaná molekulárním cílem protilátky

(target mediated drug disposition, TMDD)

K endocytóze může dojít rovněž v cílové buňce po vazbě variabilní domény protilátky na antigen na jejím povrchu. Následuje degradace v lyzozomech. Tato eliminační cesta je ovlivněna mírou exprese cílového antigenu, afinitou protilátky k tomuto antigenu, její koncentrací, frekvencí internalizace a rychlostí intracelulárního katabolismu. Při malých koncentracích protilátek, které mají membránově vázaný molekulární cíl, se může jednat o hlavní eliminační cestu, většinou je však tato cesta při terapeutických koncentracích saturována. Počet cílových receptorů může v průběhu terapie klesat (např. při klesajícím počtu B lymfocytů nesoucích CD20 antigen), a tím se postupně snižuje význam TMDD (např. u obinutuzumabu).

Endocytóza zprostředkovaná receptorem FcγR

Tento receptor se nachází na povrchu efektorových buněk (NK buňky, makrofágy...) a váže Fc fragment protilátky, kterou následně efektorová buňka využívá k identifikaci cílového antigenu. Rovněž vazba Fc fragmentu na FcγR na efektorových buňkách může vést k internalizaci a degradaci protilátky. Tato eliminační cesta má pouze minoritní význam a uplatňuje se především u protilátek tvořících solubilní komplexy (jejichž cíl není membránově vázán) a u protilátek, které způsobují antigenem zprostředkovanou cytotoxickou reakci (ADCC) nebo mají pro FcγR vysokou afinitu.

Protilátky proti léčivu

(anti-drug antibodies, ADA)

Tvorba protilátek proti biologickým léčivům je dobře popsaný fenomén, který je nicméně velice špatně kvantifikovatelný vzhledem k nedostatečné standardizaci metod, které se používají k jejich detekci. Frekvence výskytu ADA v klinických studiích se tak často diametrálně liší. U některých metod navíc nelze ADA zachytit v krvi společně s vlastní terapeutickou protilátkou (metoda je drug-sensitive), ale až po jejím vyloučení. V takovém případě validní informace o produkci ADA získáváme až delší dobu po aplikaci léčiva. ADA mohou být neutralizující, pokud se váží na variabilní oblast léčiva, a znemožňují tak vazbu léčiva na jeho cíl. Diagnostika neutralizačního potenciálu léčiva však není běžně dostupná a na základě klinických zkušeností lze konstatovat,

že produkce ADA nezpůsobí vždy selhání terapie. Nehledě na to, zda ADA mají, nebo nemají neutralizační potenciál, mohou významně zrychlit eliminaci léčiva. Někteří autoři popsali vyšší míru produkce ADA při s. c. aplikaci protilátek oproti i. v. podání.

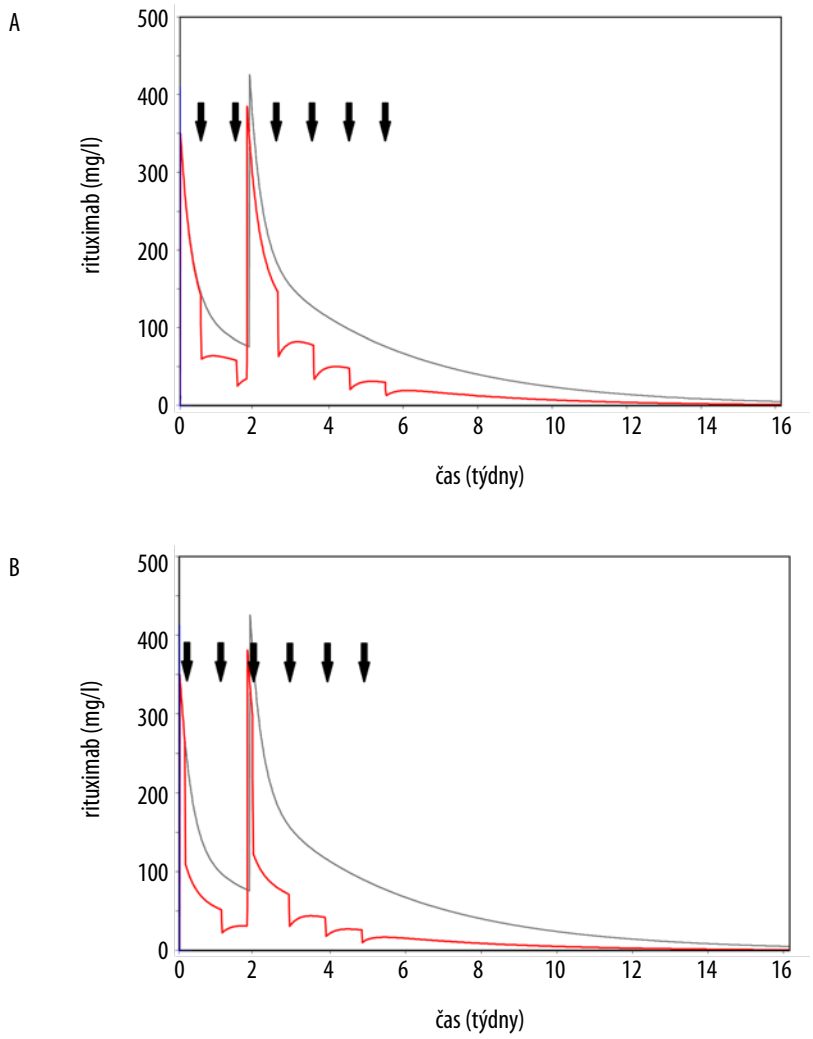
Eliminaci protilátek rovněž ovlivňují faktory na straně pacienta. Např. chronický zánět, který je spojen s nádorovou kachektizací nevede pouze k urychlení odbourávání endogenních proteinů, ale rovněž k odbourávání exogenních protilátek a zkrácení jejich poločasu. Klinické studie, které se zabývají farmakokinetikou monoklonálních protilátek, se obecně vyznačují velkou interindividuální variabilitou, především v clearance, která je většinou ovlivněna hmotností pacientů. Z patologických stavů byla popsána zrychlená eliminace monoklonálních protilátek u pacientů s neselektivní proteinurií, která může být způsobena nefropatií, nicméně může také být výsledkem nežádoucích účinků léčiv, např. anti-VEGF terapie. Lze tak předpokládat, že např. anti-VEGF protilátka bevacizumab může urychlovat svou vlastní clearance indukcí neselektivní proteinurie. Zdá se, že podobným způsobem ovlivňují protilátky i exsudativní enteropatie s rozsáhlými ztrátami proteinů do gastrointestinálního traktu.

Z toho, co jsme uvedli o farmakokinetice monoklonálních protilátek a co platí v zásadě i pro fúzní proteiny, je zřejmé, že mezi jednotlivými pacienty mohou být i zásadní rozdíly v expozici léčivům, obzvláště pokud jsou podávány všem pacientům stejně velké dávky. Proto se nabízí možnost terapeutického monitorování hladin protilátek. K největšímu rozvoji této metody úpravy dávek podle plazmatických hladin léčiva došlo pravděpodobně v gastroenterologii při terapii idiopatických střevních zánětů anti-TNF protilátkami (kap. 11).

2.1.5 Možnosti urychlení eliminace protilátek

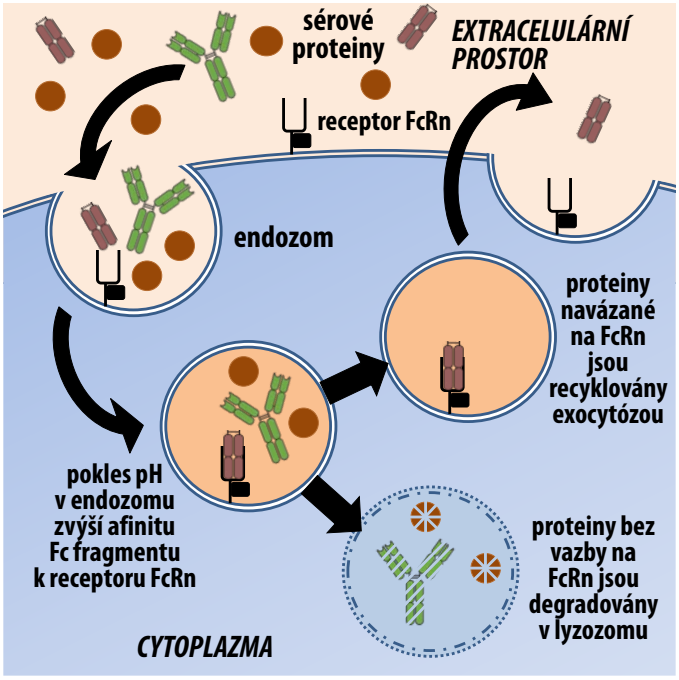
Monoklonální protilátky vzhledem ke své váze (přibližně 150 000 Da) nemohou být dialyzovány, naopak po dialýze dokonce jejich koncentrace mírně stoupá vlivem hemokoncentrace. Bylo však prokázáno, že dochází k efektivnímu odstraňování monoklonálních protilátek plazmaferézami. Plazmaferéza se používá k odstraňování patologických autoprotilátek např. při terapii myasthenia gravis a byla popsána efektivní eliminace natalizumabu touto metodou. V některých případech (terapie atypického hemolyticko-uremického syndromu, kap. 13) je třeba podání monoklonálních protilátek (ekulizumab) s plazmaferézami kombinovat. Vzhledem k tomu, že distribuční fáze monoklonálních protilátek trvá několik dní s poločasem 2 dny, je z hlediska farmakokinetiky vhodné dodržet co nejdelší odstup mezi podáním protilátky a plazmaferézou, aby došlo k distribuci podané dávky do tkání, a nebyla tak dostupná pro tuto eliminační metodu. Na druhé straně natalizumab byl efektivně odstraňován plazmaferézami i 10–14 dní po podání. Pokud se provádí plazmaferéza s odstupem od podání protilátky, kdy je již ukončena distribuční fáze, dojde sice bezprostředně po provedení jedné plazmaferézy k velkému poklesu plazmatických koncentrací, ale následně se protilátky ze tkání redistribuují zpět do centrálního kompartmentu. Koncentrace protilátky v plazmě stoupne, a stane se tak opět dostupná pro eliminační metodu. Opakované plazmaferézy po 2 dnech jsou tak teoreticky velice efektivní v eliminaci těchto léčiv (obr. 2.8).

Kromě plazmaferézy je teoreticky možno rovněž velice rychle protilátky odbourat pomocí terapeutického enzymu imlifidázy, která je v současné době indikována pouze pro desenzitizaci vysoce senzitivizovaných pacientů před transplantací ledviny. Jedná se o enzym štěpící Fc fragment protilátek. Pokles protilátek IgG po podání imlifidázy je velice rychlý, její poločas je přibližně 89 hodin. Zhruba za týden dochází u pacientů opět k pomalému vzestupu IgG, pravděpodobně jejich doplňováním ze tkání.



Obr. 2.8 Průběh plazmatických koncentrací monoklonální protilátky při podání dvou dávek 1 000 mg s intervalem 14 dní + 6 plazmaferéz po týdnu (rituximab). Plazmaferézy jsou vyznačeny šipkami: šedá – průběh plazmatických koncentrací bez provedení plazmaferéz, červená – průběh plazmatických koncentrací s provedením 6 plazmaferéz po týdnu. (A) Plazmaferézy byly prováděny à 7 dní počínaje pátým dnem po podání první dávky rituximabu. (B) Plazmaferézy byly prováděny à 7 dní počínaje 2. dnem po podání 1. dávky rituximabu. Po počátečním poklesu koncentrace při plazmaferéze dochází k opětovnému vzestupu po uvolnění rituximabu nashromážděného ve tkáních (rebound fenomén). Tato redistribuce je minimálně vyjádřena po podání první dávky a provedení plazmaferézy 2. den (B), neboť téměř žádný rituximab ještě není ve tkáních. Lze si povšimnout, že množství odstraněného rituximabu je větší, pokud je plazmaferéza zahájena 2. den po podání, tedy ještě v průběhu distribuční fáze. Farmakokinetické parametry jsou převzaty ze studie autorů Ng et al., 2005. Modelováno v programu MW\Pharm++ (Mediware, Czech Republic).

Velice elegantní způsob, jak urychlit eliminaci protilátek, a to jak exogenních, tak endogenních, je blokáda receptoru FcRn. Několik látek blokujících receptor FcRn se v současné době zkouší v terapii myasthenia gravis, kde by tento postup mohl nahradit plazmaferézy. Při zablokování receptoru FcRn dojde k urychlené eliminaci protilátek (vč. autoprotilátek a případně exogenně dodaných monoklonálních protilátek) jejich degradací v lyzozomu (obr. 2.9).



Obr. 2.9 Efgartigimod – Fc fragment s vysokou afinitou k receptoru FcRn zablokuje vazbu protilátky k FcRn, a tím způsobí její degradaci (srovnej s obr. 2.7) (nakreslil J. M. Hartinger)

2.2 Cílené úpravy struktury monoklonálních protilátek za účelem úpravy farmakokinetických a farmakodynamických vlastností

V průběhu vývoje biologických léčiv se postupně začaly uplatňovat postupy, kdy úpravou cukerných zbytků, záměnou některých aminokyselin, případně kombinací konstantních domén různých izotypů IgG a dalšími postupy dochází k cílené úpravě vlastností daného léčiva. Je možné tímto způsobem např. výrazně prodloužit, nebo zkrátit poločas, upravit schopnost protilátky aktivovat buněčnou a komplementovou toxicitu a vytvořit bispecifické protilátky, které mají na každém Fab fragmentu oblast vázající jiný antigen. Naopak přirozená schopnost IgG_4 izotypu protilátek vyměňovat si mezi sebou poloviny molekul je zpravidla v případě léčiv IgG_4 blokována.

Osvědčené způsoby úprav protilátek jsou v současné době často patentovány a aplikovány opakovaně na různá nově vznikající léčiva. Pokud se jedná o záměnu aminokyseliny na některé pozici řetězce dané protilátky, je zpravidla vyjádřena písmenem aminokyseliny, která se v da-

ném místě přirozeně nachází, číslem označujícím její pozici v řetězci a písmenem nové aminokyseliny, která je místo ní vložena. Např. K332A znamená, že na pozici 332 (počítáno od N-terminálního konce aminokyselinové sekvence) je nahrazena aminokyselina lyzin (označená K) za alanin (označený A). Konkrétně tato úprava zasahuje CH3 doménu těžkého řetězce a snižuje cca o polovinu schopnost aktivovat ADCC a zcela blokuje schopnost protilátky vázat C1q, a tedy aktivovat komplement. V současné době jsou známy desítky různých ověřených úprav protilátek. Přehled některých zaužívaných úprav znázorňuje obrázek 2.10.

Obr. 2.10 Vybrané ukázky cílených zásahů do struktury protilátky za účelem cílené úpravy jejích farmakologických vlastností (podle Stone et al., 2024, upravil a překreslil J. M. Hartinger)
ADCC – buněčná cytotoxicita závislá na protilátkách (antibody-dependent cellular cytotoxicity), CDC – cytotoxicita závislá na komplementu (complement-dependent cytotoxicity), FcγR – receptor pro navázání Fc fragmentu protilátek, IgG_4 – imunoglobulin G_4

Tato vysoká citlivost ke vlivu některých změn ve struktuře molekuly klade také velké nároky na výrobu stabilního a dostatečně účinného produktu, který je syntetizován v geneticky upravených živých buňkách. Kromě cílených úprav může v průběhu sériové produkce docházet rovněž k malým necíleným posttranslačním změnám, nebo mohou být nepatrné rozdíly mezi jednotlivými biosimilárními léky. Tyto necílené změny však neovlivňují účinnost a bezpečnost léčby, což je zajištěno průkazem tzv. biosimilarity (kap. 6).

Zcela samostatnou oblastí, kterou uvádíme v kapitole 2.3, jsou tzv. fúzní proteiny, které vznikají vazbou Fc fragmentu k nějakému proteinu, kterému se tak významně prodlouží eliminační poločas. Následný text je pouze ilustrativní ukázkou některých v praxi využívaných metod úpravy vlastností biologických léčiv a rozhodně se nejedná o vyčerpávající přehled.

2.2.1 Glykosylace

Jako první příklad lze uvést úpravu glykosylace. Modulací cukerných zbytků lze např. zvýšit afinitu Fc fragmentu k faktoru C1q nebo k receptoru Fcγ efektorových buněk. Podobně lze úpravou cukerných zbytků také ovlivnit farmakokinetiku (např. zkracovat, nebo prodlužovat poločas změnou afinity k receptoru FcRn). Je však třeba také pamatovat, že glykosylace ovlivňuje rovněž

stabilitu léčiv v léčivých přípravcích, jejich rozpustnost a imunogenicitu. Jako příklad lze uvést benralizumab, protilátku proti receptoru pro IL-5 na eozinofilech a bazofilech. Odštěpení fukózy z Fc fragmentu významně zvyšuje afinitu benralizumabu k receptoru Fcγ, a posiluje tak ADCC. Benralizumab tak způsobuje úplnou depleci eozinofilů v krvi během 24 hodin po první dávce.

2.2.2 Vliv konstantních domén na farmakodynamiku protilátek

Jak bylo řečeno výše, přirozené protilátky IgG se dělí na 4 izotypy lišící se strukturou Fc fragmentu ($IgG_{1–4}$) a tím i schopností aktivovat ADCC a CDC. To je dáno vlastnostmi jednotlivých domén, ze kterých je Fc fragment daného izotypu složen (obr. 2.1). Aktivace komplementu je vysoce vázána na CH2 domény izotypu IgG_1 a IgG_3, které interagují se složkou C1q, vyžaduje však rovněž přítomnost CH1 domény (součást Fab fragmentu), na kterou se váže C3 složka komplementu (nebude tedy funkční u fúzních proteinů, které mají pouze Fc fragment). ADCC je vázána především na domény CH2 a CH3 izotypu IgG_1. Správnou kombinací konstantních domén je tedy možné vytvořit jak léky podporující cytotoxicitu (např. při cílení na nádorovou buňku), tak léky, které lze označit jako benigní blokátory, které pouze vyvážou příslušný antigen (např. C5 složku komplementu ekulizumabem nebo ravulizumabem, kdy je případná aktivace komplementu vyloženě nežádoucí).

2.2.3 Úprava poločasu protilátek

Afinita Fc fragmentu k receptoru FcRn je pro pohyb léčiva v organismu klíčová a její umělé modifikace (zvýšení/snížení afinity) mohou ovlivňovat poločas léku. Rozdíly jsou patrné již u různých typů endogenních protilátek. Fc fragmenty subtypů IgG_1, 2 a 4 mají vysokou afinitu k receptoru FcRn a dlouhý poločas (18–21 dní). Naproti tomu Fc fragment IgG_3 má afinitu nižší a protilátky IgG_3 jsou vytlačovány z receptoru FcRn jinými izotypy protilátek IgG. Jejich poločas se tak snižuje na 7 dní.

Jako příklad cíleného zásahu do struktury Fc fragmentu může posloužit metoda náhrady tří aminokyselin v Fc fragmentu (M252Y/S254T/T256E – zkráceně YTE), pomocí které dojde k výraznému prodloužení poločasu až na 90 dní vlivem zvýšení afinity k receptoru FcRn. Je tak umožněno dávkování ve velice dlouhých intervalech. Tato metoda byla využita např. u kombinace protilátek tixagevimab + cilgavimab proti SARS-CoV-2, které mají navíc upraveny další 3 aminokyseliny v Fc fragmentu pro snížení vazby C1q. Po jejich podání byl pacient velice dlouho chráněn pasivní imunizací před nákazou covidem-19.

Naopak pokud je třeba extrémně zkrátit poločas, lze použít místo celé protilátky pouze její Fab fragment (obr. 2.11). Tak např. idarucizumab, který slouží jako antidotum pro dabigatran, je tvořen pouze Fab fragmentem a má poločas 10,3 hodiny. V tomto případě je poločas zkrácen proto, aby bylo možné pacienta po zástavě krvácení opět začít antikoagulovat dabigatranem. Tato vlastnost nicméně vede k tomu, že v případě extrémního prodloužení poločasu dabigatranu u pacientů se závažným renálním selháním je třeba podávat idarucizumab opakovaně, neboť dabigatran má v tomto stavu delší poločas než idarucizumab.

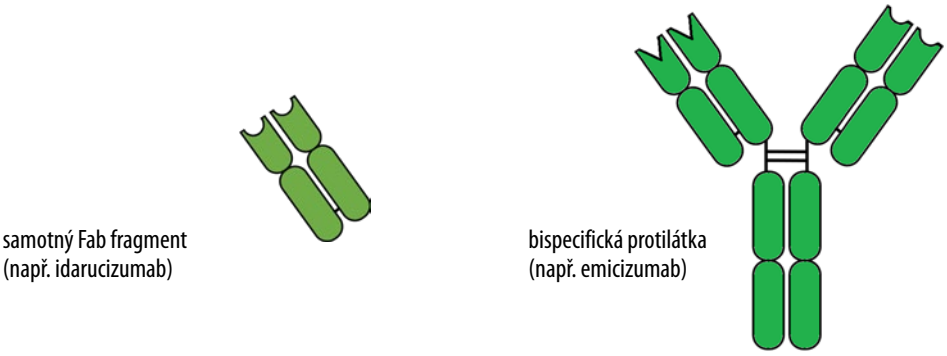
Kromě úprav Fc fragmentu a konstantních domén Fab fragmentů lze zasahovat i do variabilních domén Fab fragmentů. Jak je uvedeno v kapitole 13 na příkladu anti-C5 protilátky ravulizumabu, je možné úpravou aminokyselinové sekvence ve variabilní doméně Fab fragmentu např. upravit sílu vazby k cílovému antigenu v prostředí s různým pH. V tomto případě dochází k prodloužení poločasu protilátky, která uvolní navázanou C5 složku v kyselém endozomu uvnitř buňky a sama se vrací zpátky do plazmy.

2.2.4 Bispecifické protilátky

Kromě změny farmakokinetiky, schopnosti aktivovat efektorové buňky a komplement a změny afinity k cílovému antigenu lze zásahem do struktury protilátky rovněž zvýšit počet antigenů, ke kterým má afinitu. Vznikají tak bispecifické, a dokonce i trispecifické protilátky, které mají další variabilní domény i na C-terminálním konci Fc fragmentu (obr. 2.11). Bispecifické protilátky mají celou řadu potenciálních využití, mohou např. „přichytit" efektorové buňky (T lymfocyty, NK buňky...) k cílovým buňkám, které mají být zničeny (např. nádorové buňky – cílená protinádorová imunoterapie). Jako příklad uvádíme 3 bispecifické monoklonální protilátky, které jsou používány v klinické praxi: blinatumomab v terapii akutní lymfoblastové leukemie (ALL), katumaxomab v terapii maligního ascitu a emicizumab v terapii hemofilie A. Poslední zmíněný příklad může velice pěkně ilustrovat možnosti využití bispecifických protilátek. Jedná se o molekulu, která jedním Fab fragmentem váže aktivovaný faktor IX a druhým faktor X koagulační kaskády. Tímto přemostěním nahrazuje u hemofilika funkci chybějícího faktoru VIII. Význam bispecifických protilátek do budoucna bude jistě stoupat, což ilustruje i fakt, že jenom k roku 2021 se více než 100 dalších molekul s touto strukturou nacházelo v různých fázích klinického vývoje. Podrobněji se tématu bispecifických protilátek věnuje kapitola 8.8.1.

2.2.5 Konjugace protilátky s chemickým léčivem

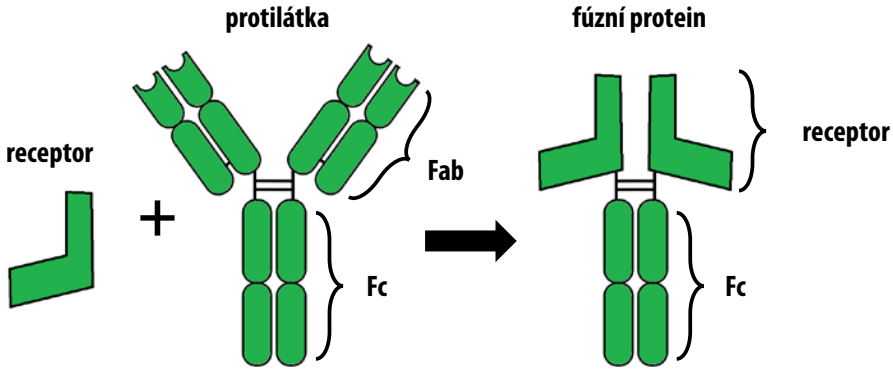
Závěrem této sekce uveďme ještě možnost „adresovat" chemické léčivo na konkrétní místo v organismu pomocí jeho vazby k monoklonální protilátce za vzniku konjugátu monoklonální protilátky a cytotoxického léku (antibody-drug conjugates, ADC). Jako příklad lze uvést trastuzumab emtansin v terapii karcinomu prsu. Jedná se o monoklonální protilátku proti humánnímu epidermálnímu receptoru 2 (HER2), která je konjugována s několika molekulami cytostatika DM1. Tento vysoce efektivní mitotický jed neprošel přes první fáze klinického testování vzhledem k přílišné toxicitě. Pokud je však konjugován s protilátkou proti HER2 receptoru trastuzumabem, dochází k zacílení cytostatické léčby přímo na nádor, který nadměrně exprimuje HER2. Zde potom dochází k uvolnění navázaného DM1 až po lyzozomální degradaci trastuzumabu v nádorových buňkách. Dále mohou být protilátky konjugovány např. s radioizotopy. S protilátkou proti nádorovému antigenu se konjugují vysoce energetické beta zářiče (např. ^{101}I, nebo ^{90}Y). Více o ADC v kapitole 8.3.



Obr. 2.11 Léčiva odvozená od monoklonálních protilátek (nakreslil J. M. Hartinger)
Fab – antigen vázající fragmenty

2.3 Fúzní proteiny

Fc fragment je pro pohyb léčiva v organismu zásadní a jeho vlastnosti mohou být různými metodami upravovány. Velice důležité je, že tyto vlastnosti si Fc fragmenty zachovávají i jako součást uměle vytvořených fúzních proteinů, v jejichž molekulách jsou vázány k jiné struktuře než Fab fragmentům. Jsou tedy schopny ochránit před rychlou degradací v podstatě jakýkoliv protein, který je do těla dodán parenterální cestou. Pokud je na Fc fragment navázán receptor, který má afinitu k nějakému cytokinu, vzniká léčivo, které na svoje „receptorové domény" tento cytokin naváže, a tím ho vyblokuje podobně jako monoklonální protilátka. Samotné efektorové peptidy (např. receptor pro tumor nekrotizující faktor [TNF]) by byly pinocytózou absorbovány do endotelií a rychle degradovány v lyzozomech – jejich poločas v přirozeném stavu je řádově desítky minut. Schéma vzniku fúzního proteinu je znázorněno na obrázku 2.12. V následujících odstavcích jsou popsány konkrétní příklady léčiv, u kterých umělými modifikacemi přirozené struktury proteinů došlo ke zlepšení farmakokinetických nebo farmakodynamických vlastností. Nejedná se o vyčerpávající výčet ani technických možností, ani registrovaných léčiv, nicméně o ilustrativní příklady molekul, které již našly své místo v klinické praxi, a potvrzují tak efektivitu použitých metod proteinového inženýrství.



Obr. 2.12 Schematické znázornění vývoje fúzního proteinu (nakreslil J. M. Hartinger)
Fab – antigen vázající fragmenty, Fc – krystalizovatelný fragment

Téměř všechny fúzní proteiny používané v klinické praxi jsou kombinací efektorového proteinu s Fc fragmentem protilátky IgG. Pro úplnost dodáváme, že kromě Fc fragmentu byl pro tento účel úspěšně využit i albumin (který má rovněž afinitu k receptoru FcRn). Jako příklad úspěšného použití fúzního proteinu může posloužit etanercept. Jedná se o fúzní protein složený ze dvou molekul receptorů pro TNF, které jsou navázány na Fc fragment IgG_1. Lék tedy patří do skupiny anti-TNF terapie a je efektivní v léčbě revmatologických onemocnění. Neprokázal však, na rozdíl od anti-TNF monoklonálních protilátek, efektivitu v terapii idiopatických střevních zánětů. Důvodem může být fakt, že na rozdíl od anti-TNF protilátek neváže etanercept dimerizovaný TNF, vazba na solubilní i transmembránový TNF je u etanerceptu slabší a aktivuje pouze ADCC, a nikoliv CDC, protože postrádá kompletní CH1 doménu, a není tedy schopen navázat C3 složku komplementu, přestože je jeho Fc fragment odvozen od izotypu IgG_1. Na druhé straně je při terapii etanerceptem pravděpodobně menší riziko onemocnění tuberkulózou, než u ostatních anti-TNF léků. Zajímavé je, že vzhledem k tomu, že etanercept musí být aplikován ve vysoké

koncentraci v malém objemu subkutánně, a hrozilo by tak vysrážení proteinu, byl jeho Fc fragment upraven na dvou místech tak, aby bylo tvorbě komplexů zabráněno.

Mezi další fúzní proteiny, které jsou dnes používány v klinické praxi, se řadí abatacept, který zabraňuje aktivaci T lymfocytů tím, že blokuje koaktivační molekulu na povrchu dendritických (antigen prezentujících) buněk a našel využití v revmatologii. Belatacept se liší od abataceptu pouze modifikací dvou aminokyselin a využívá se v transplantologii. Aflibercept vznikl fúzí receptorů pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a Fc fragmentu. Vychytává VEGF, a řadí se tak do skupiny antiangiogenních léčiv. Využití našel v terapii kolorektálního karcinomu a intravitreálně se aplikuje v terapii diabetické retinopatie. Romiplostim je růstový faktor pro trombocyty navázaný na Fc fragment IgG_1. Nevychytává tedy žádný cytokin ani neblokuje receptor, ale naopak stimuluje receptory pro trombopoezu a využívá se v terapii chronické formy imunitní trombocytopenie (ITP).

2.4 Navázání polyetylenglykolových řetězců za účelem ochrany proteinu

Navázání Fc fragmentu nebo albuminu není jedinou možností, jak prodloužit poločas proteinového léčiva v krvi. Pro úplnost uvádíme ještě metodu konjugace léčiva s polyetylenglykolovými (PEG) řetězci, které jsou schopny výrazně prodloužit poločas proteinu tím, že zabrání přístupu proteolytických enzymů k molekule, případně zvětší hydrodynamický poloměr, aby molekula neprocházela glomerulárním sítem. Typickou ukázkou využití tohoto postupu je filgrastim (růstový faktor pro leukocyty používaný v léčbě a prevenci febrilní neutropenie). Samotný filgrastim má poločas přibližně 3,5 hodiny, v případě navázání PEG řetězce však dojde k významnému prodloužení poločasu s možným snížením frekvence dávkování. Léčivo se přestane eliminovat ledvinami a dominantní formou eliminace zůstává clearance pomocí vazby na neutrofily (proto při neutropenii je zprvu poločas delší a následně se zkracuje při vzestupu počtu neutrofilů).

Téměř paradoxně v tomto kontextu působí složení certolizumab pegolu. Jedná se o Fab fragment humanizované anti-TNF protilátky, na který jsou navázány dva PEG řetězce. Tímto způsobem dochází ke zpomalení jeho degradace i bez Fc fragmentu. Certolizumab se podává s. c. v terapii revmatoidní artritidy. Neutralizuje volný i membránově vázaný TNF, nicméně vzhledem k absenci Fc fragmentu neaktivuje ADCC ani CDC a neprochází placentou. Poločas má cca 14 dní, odbourává se dekonjugací PEG zbytků od Fab fragmentu, který je následně degradován proteolýzou. PEG zbytky jsou eliminovány renálně.

Další slibnou molekulou je inhibitor C3 složky komplementu pegcetakoplan. Jedná se o dva identické malé peptidy spojené PEG složkou o váze 40 kDa. Je tak dosaženo poločasu přibližně 8,6 dne.

2.5 Nežádoucí účinky monoklonálních protilátek a fúzních proteinů

Nežádoucí účinky (NÚ) monoklonálních protilátek a fúzních proteinů vyplývají z velké části z blokády jejich konkrétního cíle a jsou pro daná léčiva specifické. Např. při terapii imunosupresivně působícími léčivy (rituximab, adalimumab atd.) se setkáváme s infekčními komplikacemi, denosumab blokující dozrávání osteoklastů způsobuje podobné NÚ jako bisfosfonáty (hypokalcemie, osteonekróza čelisti) atd. V případě, že protilátky blokují cytokin nebo jeho receptor, mohou být specifické NÚ sdíleny také s malými molekulami tyrosinkinázových inhibitorů, které

cílí v buňce na signální kaskádu, která je spouštěna cytokinem/receptorem, který blokuje monoklonální protilátka (kap. 3). Tato úskalí podávání cílené léčby jsou popsána v příslušných kapitolách. Zde se omezíme pouze na NÚ, které vycházejí z obecného charakteru biologických léčiv (velké proteiny, někdy zčásti jiného než lidského původu aplikované parenterálně). Mezi tyto nespecifické reakce patří především **nežádoucí imunitní reakce** při aplikaci těchto léčiv.

Evropská léková agentura (EMA) vydala v roce 2017 doporučení pro hodnocení imunogenicity proteinů používaných v humánní medicíně (guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins), ve kterém uvádí, že imunitní polékové reakce zahrnují tvorbu protilátek proti léčivům (ADA), T lymfocyty zprostředkovanou imunitní odpověď a nespecifické imunitní reakce. Výsledkem imunitní reakce může být na jedné straně ztráta účinku léčby bez dalších projevů, na druhé straně i anafylaktická reakce. Výskyt imunitních reakcí je ovlivněn jak faktory na straně pacienta, tak faktory na straně léčivého přípravku. Např. chimérické protilátky mají větší pravděpodobnost indukce alergické reakce, pacienti s revmatoidní artritidou mají větší pravděpodobnost rozvoje infuzní reakce po podání rituximabu než pacienti s jinou autoimunitní chorobou atd.

Faktory ovlivňující imunogenicitu proteinových léčiv na straně pacienta:

- **genetické faktory:** určité alely hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) a varianty receptorů T lymfocytů molekul ovlivňují rozpoznání léčiva a genetické varianty na úrovni cytokinů a jejich receptorů ovlivňují intenzitu reakce;
- **věk:** nezralý imunitní systém dětí reaguje jinak než u dospělých pacientů; nelze extrapolovat výsledky týkající se tolerance léčiv ze studií na dětské populaci na populaci dospělou a naopak;
- **faktory spojené s nemocí:** aktivace imunitního systému infekcí, alergií nebo autoimunitní chorobou; případně útlum imunitního systému při kachexii, HIV infekci atd.;
- **další podávaná léčiva:** kortikoidy a další imunosupresiva (mohou mj. snižovat tvorbu ADA);
- **faktory léčby samotné:** velikost dávky, četnost dávek, cesta podání (s. c. je rizikovější, než i. v.), délka infuze (rychlejší podání je rizikovější);
- **preexistující protilátky proti léčivům (ADA):** protilátky z předchozí léčby, které zkříženě reagují se shodnými epitopy na novém léčivu.

Faktory ovlivňující imunogenicitu proteinových léčiv na straně léčivého přípravku:

- **struktura proteinu a posttranslační modifikace:** chimérické protilátky a fúzní proteiny, případně pegylované molekuly mají vyšší imunogenicitu než lidské protilátky; roli může hrát i nefyziologická glykosylace; v některých případech však PEG a cukerné zbytky mohou naopak maskovat imunogenní místo na proteinu;
- **léková forma a balení:** případné pomocné látky, látky uvolňované z obalu atd.
- **agregace a vytváření aduktů:** denaturace (odhalení nových epitopů) a agregace proteinů (vznik multivalentních epitopů) v rámci výrobního procesu a skladování;
- **nečistoty** ve finálním léčivém přípravku.

V případě indukce tvorby ADA může dojít ke ztrátě účinku léčiva. Potom hovoříme o tzv. neutralizačních protilátkách. Vliv ADA je velice variabilní od 0 do 100 % ztráty účinku. Zároveň mohou ADA zkracovat poločas léčiva (viz kap. 2.1.4). V případě rozvoje infuzní/injekční reakce může jít o celou řadu reakcí lišících se závažností, od méně závažných reakcí v místě vpichu až po anafylaktické reakce. Riziko rozvoje injekčních/infuzních reakcí je možné snížit zpomalením rychlosti infuze a premedikací (antihistaminika, kortikoidy, antipyretika). Z tohoto důvodu je doporučeno u řady léčiv při první aplikaci volit dlouhou infuzi a její rychlost pouze velice pomalu zvyšovat. Pokud se nerozvine alergická reakce, je zpravidla možné další dávky již podat

bezpečně v kratším čase. Závažnou imunitní reakcí na podání biologické léčby je také indukce autoimunitní reakce při rozvoji zkřížené reakce mezi léčivem a endogenním proteinem.

2.6 Lékové interakce monoklonálních protilátek

Vzhledem k tomu, že se monoklonální protilátky nemetabolizují stejnými enzymy jako chemická léčiva, nevstupují do klasických farmakokinetických lékových interakcí. Do těchto interakcí však mohou vstupovat jejich molekulární cíle. Tak např. IL-6, jehož receptor je cílový cytokin pro tocilizumab, funguje jako inhibitor CYP3A4 a pacienti s elevovanými hladinami IL-6 (např. při revmatoidní artritidě) mají nižší aktivitu CYP3A4 než běžná populace. Blokádou receptoru pro IL-6 potom snížíme tento efekt a kapacita CYP3A4 stoupá na normální úroveň. Tocilizumab se tak nepřímo chová jako enzymový induktor a např. při terapii revmatoidní artritidy po 15 dnech snižuje expozici simvastatinu o 61 %. Další formou interakce může být snížení tvorby ADA při léčbě methotrexátem, což vede k prodloužení poločasu anti-TNF protilátek u pacientů s ADA. Dále byla popsána rychlejší clearace inhibitorů PCSK9. při terapii statiny, neboť statiny zvyšují expresi PCSK9, což vede k target mediated clearance jak u alirokumabu, tak u evolokumabu, aniž by to však snižovalo jejich klinickou účinnost. V současné době není příliš studií, které by se věnovaly této oblasti, lze však předpokládat, že s rostoucím poznáním o terapii biologickými léčivy budou odhalovány další podobné mechanismy lékových interakcí.

SOUHRN PRO KLINICKOU PRAXI

Monoklonální protilátky a fúzní proteiny nejsou závislé na stavu eliminačních orgánů (játra, ledviny), téměř nepodléhají farmakokinetickým interakcím a nepronikají do CNS. Naopak ochotně pronikají placentou. Při vyšší koncentraci protilátek (např. v případě mnohočetného myelomu) dochází ke zkracování jejich poločasu. Stejně dochází ke zkrácení jejich poločasu při neselektivní proteinurii či ztrátách proteinů do gastrointestinálního traktu. Monoklonální protilátky nejsou dialyzovatelné, nicméně se zčásti odstraňují plazmaferézou. Pokud je nutné plazmaferézu provést, je vhodné udržet několikadenní odstup od podání protilátky, aby mohlo dojít k její distribuci do tkání. Nezávažnějším nespecifickým nežádoucím účinkem velkých proteinových molekul je indukce imunitní odpovědi.

Text vznikl za podpory výzkumné iniciativy Ministerstva zdravotnictví ČR (RVO-VFN 64165).

Literatura

An Z, Forrest G, Moore R, et al. IgG2m4, an engineered antibody isotype with reduced Fc function. mAbs. 2009;1:572–579.

Baldo BA. Chimeric fusion proteins used for therapy: indications, mechanisms, and safety. Drug Saf. 2015;38:455–479.

Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. JAMA. 2011;305:1460–1468.

Bhandari V, Bril V. FcRN receptor antagonists in the management of myasthenia gravis. Front Neurol. 2023;14:1229112.

Briggs GG, Freeman RK. Drugs in Pregnancy and Lactation. 10th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2014.

Crass RL, Smith B, Adriaens S, et al. Population pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Drugs R D. 2024;24:563–573.

Ferri N, Bellosta S, Baldessin L, et al. Pharmacokinetics interactions of monoclonal antibodies. Pharmacol Res. 2016;111:592–599.

Fogli S, Del Re M, Rofi E, et al. Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. Eye (Lond). 2018;32: 1010–1020.

Fogueri U, Cheungapasitporn W, Bourne D, et al. Rituximab exhibits altered pharmacokinetics in patients with membranous nephropathy. Ann Pharmacother. 2019;53:357–363.

Forte-Soto P, Albayaty M, Brooks D, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of half-life extended severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 neutralizing monoclonal antibodies AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) in healthy adults. J Infect Dis. 2023;227:1153–1163.

Gatault P, Brachet G, Ternant D, et al. Therapeutic drug monitoring of eculizumab: Rationale for an individualized dosing schedule. MAbs. 2015;7:1205–1211.

Golay J, Semenzato G, Rambaldi A, et al. Lessons for the clinic from rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics. MAbs. 2013;5:826–837.

Guideline on Immunogenicity assessment of therapeutic proteins. European Medicines agency, 2017. Online. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/immunogenicity-assessment-biotechnology-derived-therapeutic-proteins-scientific-guideline. [citováno 2025-10-22].

Guimaraes Koch SS, Thorpe R, Kawasaki N, et al. International nonproprietary names for monoclonal antibodies: an evolving nomenclature system. MAbs. 2022;14:2075078.

Hajšmanová Z, Šigutová P, Lavičková A. Repeated administration of idarucizumab to a patient with dabigatran overdose. Hamostaseologie. 2018;38:39–42.

Hamuro L, Kijanka G, Kinderman F, et al. Perspectives on subcutaneous route of administration as an immunogenicity risk factor for therapeutic proteins. J Pharm Sci. 2017;106:2946–2954.

Hartinger JM, Kratky V, Hruskova Z, et al. Implications of rituximab pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in various immune-mediated glomerulopathies and potential anti-CD20 therapy alternatives. Front Immunol. 2022;13:1024068.

Hartinger JM, Satrapová V, Hrušková Z, et al. Tolerance and safety of rapid 2-hour infusion of rituximab in patients with kidney-affecting autoimmune diseases and glomerulonephritides: a single-centre experience. Eur J Hosp Pharm. 2019;26:210–213.

Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, et al. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. Rheumatology (Oxford). 2010;49:1215–1228.

Chaudhury C, Brooks CL, Carter DC, et al. Albumin binding to FcRn: distinct from the FcRn-IgG interaction. Biochemistry. 2006;45:4983–4990.

Jauniaux E, Jurkovic D, Gulbis B, et al. Materno-fetal immunoglobulin transfer and passive immunity during the first trimester of human pregnancy. Hum Reprod. 1995;10:3297–3300.

Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, et al. Adverse renal effects of novel molecular oncologic targeted therapies: A narrative review. Kidney Int Rep. 2017;2:108–123.

Jillella AP, Dainer PM, Kallab AM, et al. Treatment of a patient with end-stage renal disease with Rituximab: pharmacokinetic evaluation suggests Rituximab is not eliminated by hemodialysis. Am J Hematol. 2002;71:219–222.

Johansen CB, Jimenez-Solem E, Haerskjold A, et al. The use and safety of TNF inhibitors during pregnancy in women with psoriasis: A review. Int J Mol Sci. 2018;19:1349.

Kasichayanula S, Grover A, Emery MG, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of evolocumab, a PCSK9 inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2018; 57: 769–779.

Kawashima H. Radioimmunotherapy: A specific treatment protocol for cancer by cytotoxic radioisotopes conjugated to antibodies. Sci World J. 2014;2014:492061.

Khatri BO, Man S, Giovannoni G, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. Neurology. 2009;72:402–409.
Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1344–1353.e2.
Kretschmer A, Schwanbeck R, Valerius T, et al. Antibody isotypes for tumor immunotherapy. Transfus Med Hemother. 2017;44:320–326.
LaHue SC, Anderson A, Krysko KM, et al. Transfer of monoclonal antibodies into breastmilk in neurologic and non-neurologic diseases. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7:e769.
Lameire N. Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents. Clin Kidney J. 2014;7:11–22.
Larsen JL, Jacobsen S. Rapid infusion with rituximab: short term safety in systemic autoimmune diseases. Rheumatol Int. 2013;33:529–533.
Liu L. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. Protein Cell. 2018;9:15–32.
Liu H, Saxena A, Sidhu SS, et al. Fc engineering for developing therapeutic bispecific antibodies and novel scaffolds. Front Immunol. 2017;8:38.
Lorant T, Bengtsson M, Eich T, et al. Safety, immunogenicity, pharmacokinetics, and efficacy of degradation of anti-HLA antibodies by IdeS (imlifidase) in chronic kidney disease patients. Am J Transplant. 2018;18:2752–2762.
Lyu X, Zhao Q, Hui J, et al. The global landscape of approved antibody therapies. Antibody Therapeutics. 2022;5:233–257.
Ma J, Mo Y, Tang M, et al. Bispecific antibodies: from research to clinical application. Front Immunol. 2021;12:1555.
Mariette X, Förger F, Abraham B, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis. 2018;77:228–233.
Marotte H, Cimaz R. Etanercept – TNF receptor and IgG1 Fc fusion protein: is it different from other TNF blockers? Expert Opin Biol Ther. 2014;14:569–572.
Martinez JM, Brunet A, Hurbin F, et al. Population pharmacokinetic analysis of alirocumab in healthy volunteers or hypercholesterolemic subjects using a michaelis-menten approximation of a target-mediated drug disposition model-support for a biologics license application submission: Part I. Clin Pharmacokinet. 2019;58:101–113.
Ng CM, Bruno R, Combs D, et al. Population pharmacokinetics of rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in rheumatoid arthritis patients during a phase II clinical trial. J Clin Pharmacol. 2005;45:792–801.
Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. Clin Dev Immunol. 2012;2012:985646.
Peddi PF, Hurvitz SA. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer. Future Oncol. 2013;9:319–326.
Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7:1713–1721.
Perissinotti AJ, Reeves DJ. Role of intrathecal rituximab and trastuzumab in the management of leptomeningeal carcinomatosis. Ann Pharmacother. 2010;44:1633–1640.
Pluim D, Ros W, van Bussel MTJ, et al. Enzyme linked immunosorbent assay for the quantification of nivolumab and pembrolizumab in human serum and cerebrospinal fluid. J Pharm Biomed Anal. 2019;164:128–134.
Puisset F, White-Koning M, Kamar N, et al. Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease. Br J Clin Pharmacol. 2013;6:734–740.

Pyzik M, Sand KMK, Hubbard JJ, et al. The neonatal Fc receptor (FcRn): A misnomer? Front Immunol. 2019;10:1540.
Qi T, Cao Y. In translation: FcRn across the therapeutic spectrum. Int J Mol Sci. 2021;22:3048.
Rondeau E, Scully M, Ariceta G, et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. Kidney Int. 2020;97:1287–1296.
Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6:576–588.
Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2001;121:1088–1094.
Sarno L, Tufano A, Maruotti GM, et al. Eculizumab in pregnancy: a narrative overview. J Nephrol. 2019;32: 17–25.
Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. PLoS One. 2018;13:e0195909.
Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, et al. Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther. 2011;89:735–740.
Stapleton NM, Andersen JT, Stemerding AM, et al. Competition for FcRn-mediated transport gives rise to short half-life of human IgG3 and offers therapeutic potential. Nat Commun. 2011;2:599.
Stone CA, Jr., Spiller BW, Smith SA. Engineering therapeutic monoclonal antibodies. J Allergy Clin Immunol. 2024;153:539–548.
Suh K, Kyei I, Hage DS. Approaches for the detection and analysis of antidrug antibodies to biopharmaceuticals: A review. J Sep Sci. 2022;45:2077–2092.
Swierczewska M, Lee KC, Lee S. What is the future of PEGylated therapies? Expert Opin Emerg Drugs. 2015;20:531–536.
Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. Neurology. 2011;77:1061–1067.
Tao MH, Canfield SM, Morrison SL. The differential ability of human IgG1 and IgG4 to activate complement is determined by the COOH-terminal sequence of the CH2 domain. J Exp Med. 1991;173:1025–1028.
van Bussel MTJ, Beijnen JH, Brandsma D. Intracranial antitumor responses of nivolumab and ipilimumab: a pharmacodynamic and pharmacokinetic perspective, a scoping systematic review. BMC Cancer. 2019;19:519.
van der Neut Kolfschoten M, Schuurman J, Losen M, et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by aynamic Fab arm exchange. Science. 2007;317:1554–1557.
Volovat C, Gladkov OA, Bondarenko IM, et al. Efficacy and safety of balugrastim compared with pegfilgrastim in patients with breast cancer receiving chemotherapy. Clin Breast Cancer. 2014;14:101–108.
Yang C, Gao X, Gong R. Engineering of Fc fragments with optimized physicochemical properties implying improvement of clinical potentials for Fc-based therapeutics. Front Immunol. 2018;8:1860.
Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. Clin Pharmacokinet. 2011;50:295–306.
Yang Y, Li TR, Balthasar JP. Investigation of the influence of protein-losing enteropathy on monoclonal antibody pharmacokinetics in mice. AAPS J. 2017;19:1791–1803.
Zagouri F, Sergentanis TN, Bartsch R, et al. Intrathecal administration of trastuzumab for the treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-positive metastatic breast cancer: a systematic review and pooled analysis. Breast Cancer Res Treat. 2013;139:13–22.
Zápotocká E. Emicizumab – nový směr léčby u osob s hemofilií A a inhibitorem. Remedia. 2019;29:36–40.

3 Farmakologické aspekty chemických léčiv používaných pro cílenou léčbu

Jan Miroslav Hartinger

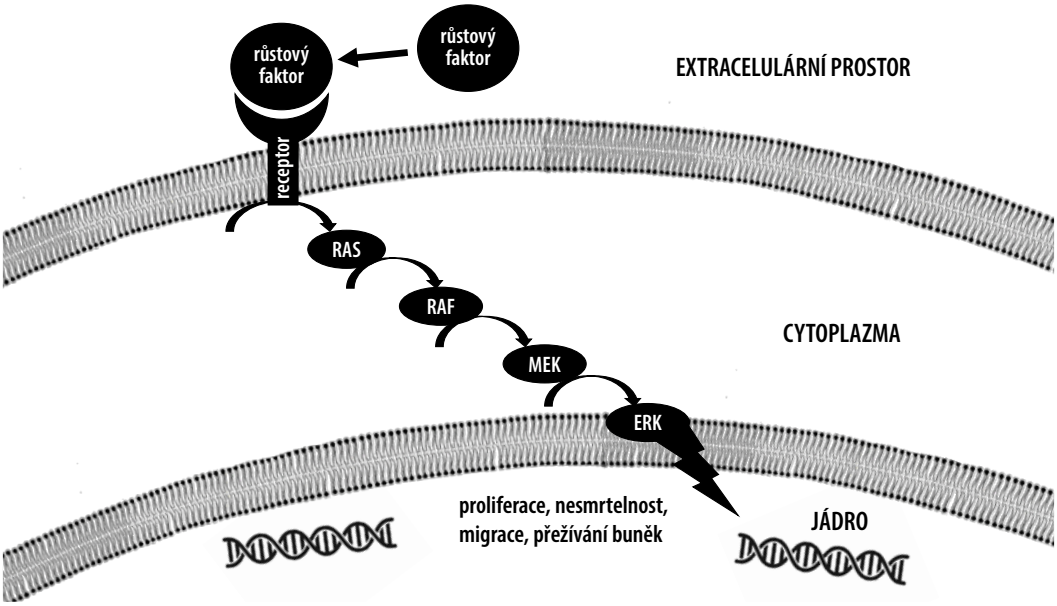
Pojem cílená léčba v oblasti malých chemických molekul je vymezen spíše tradicí než vlastnostmi léčiv. Zpravidla se myslí malé molekuly, které pronikají do buněk a zasahují do určité signální kaskády spouštěné extracelulárním receptorem (např. receptor pro epidermální růstový faktor [EGFR] nebo receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor [VEGFR]) nebo zasahují do regulačních mechanismů buněčného cyklu (cyklin-dependentní kinázy [CDK]), regulace apoptózy (inhibitory anti-apoptotického bcl-2 proteinu [BCL2i]), reparace DNA (inhibitor poly(ADP-ribóza) polymerázy [PARPi]) a dalších procesů buněčné fyziologie. Tyto buněčné signální kaskády nebo procesy bývají nejčastěji aberovány v nádorových buňkách, a cílená léčba je proto nejčastěji využívána v terapii nádorových onemocnění. Z hlediska „cílenosti" však najdeme mezi staršími látkami rovněž léky velice specificky zasahující jeden konkrétní molekulární cíl (např. vinkristin, ale i alopurinol, α_1-blokátory a další). Většinou se tak pojem cílená léčba v oblasti malých molekul vymezuje na relativně recentně vyvinutá léčiva, která nacházejí uplatnění především v onkologii a nověji i jako imunosupresiva. Jedná se zpravidla o lipofilní molekuly pronikající buněčnými membránami, které sdílejí některé farmakokinetické vlastnosti. Především je to vysoká vazba na bílkoviny plazmy a u většiny léků hepatální eliminace. **Pro klinickou praxi je velice důležité si uvědomit velký interakční potenciál některých z nich.**

3.1 Inhibitory tyrosinkinázy (TKI)

Tyrosinkinázy (TK) jsou enzymy, které se účastní propagace a amplifikace signálu zachyceného některým extracelulárním receptorem (viz obr. 1.1). Fosforylací tyrosinkinázového zbytku na dalším členu transdukční kaskády spouštějí jeho aktivaci, a tím předávají signál dále do buňky. Vzhledem k tomu, že TK jsou základními komponentami řady intracelulárních signalizačních kaskád, které mohou vést k patologické aktivaci buněčného dělení, a TK aktivitu vykazují také receptory pro růstové faktory, např. EGFR, byla syntetizována celá řada inhibitorů těchto enzymů, především za účelem terapie nádorových onemocnění. TKI pronikají do buněk a mohou blokovat buď přímo intracelulární doménu receptoru s tyrosinkinázovou aktivitou, nebo některé z dalších členů signalizační kaskády. Termín TKI se často používá poněkud volněji a označuje podobné molekuly s jasně definovaným molekulárním cílem v transdukční kaskádě. Není ani výjimkou, že tyto léky blokují hned několik enzymů najednou a volně se do této skupiny řadí rovněž inhibitory serin/threoninové kinázy B-Raf. Inhibice může být buď reverzibilní (např. erlotinib, gefitinib), nebo ireverzibilní (např. afatinib). Někteří autoři řadí mezi TKI i monoklonální protilátky, které blokují extracelulární doménu receptoru s TK aktivitou. Farmakokineticky se tato léčiva od malých TKI sice dramaticky liší (viz kap. 2), nicméně mohou s malými TKI cílenými na stejnou signální kaskádu sdílet některé nežádoucí účinky. V této kapitole pojednáme pouze

o malých cílených molekulách, biologickým cíleným léčivům se věnujeme v kapitole 2 a zmiňujeme je v kapitole 3.1.2, pokud mají specifické nežádoucí účinky (NÚ) sdílené s TKI.

Existuje celá řada popsaných transdukčních kaskád obsahujících několik na sebe navazujících tyrosinkináz, které se navzájem fosforylují, např. kaskáda RAS / RAF / MEK / ERK, která spouští mitózu (obr. 3.1). Mutace nebo amplifikace některého z uvedených enzymů může vést k jeho patologické aktivaci, a tím ke vzniku nádorového bujení při kontinuální stimulaci buněčného dělení. Při aktivační mutaci v jednom členu kaskády nemá smysl blokovat výše postavené členy, neboť jejich aktivace již není v nádorové buňce nutná ke spuštění proliferace. Typickým příkladem může být mutace K-RAS: u kolorektálního nádoru, který má tuto TK aktivovanou, není možné zabránit jeho proliferaci extracelulární blokádou receptoru pro epidermální růstový faktor (mechanismus účinku cetuximabu a panitumumabu). Tento receptor totiž stojí v signální kaskádě výše a vzhledem k patologické aktivaci K-RAS není jeho aktivace vůbec nutná k vyslání signálu pro dělení buňky. Dále může za příklad posloužit kombinace dabrafenib/trametinib – vzhledem k relativně rychlému rozvoji rezistence na inhibitor B-Raf (dabrafenib) je třeba jej podávat dohromady s inhibitorem následujícího enzymu transdukční kaskády MEK (MEK s duální specifitou pro fosforylaci threoninu a tyrosinu) (více v kap. 10.5). Z uvedeného rovněž vyplývá, že podrobnou charakterizací mutací a antigenů v nádorové buňce je možno v některých případech vybrat právě takovou molekulu, která je cílená na mutovanou TK, a vyhnout se tak nasazení neefektivní léčby (kap. 8.7).



Obr. 3.1 Schematické znázornění transdukční kaskády RAS/RAF/MEK/ERK (nakreslil J. M. Hartinger).

Počet molekulárních cílů, na které jsou zaměřeny současně podávané TKI, je obrovský. Tabulka 3.1 uvádí některé z těchto cílů a příslušné molekuly, které je blokují, nejedná se však rozhodně o vyčerpávající výčet. Především ve skupině inhibitorů Janusových kináz (JAK) se indikace posouvají i mimo onkologii a léky se používají rovněž jako imunosupresiva a antirevmatika (kap. 9.1.5, 10.2.2 a 11.7.1), v případě ruxolitinibu rovněž lokálně ve formě masti pro terapii vi-

tiliga. Dále se mimo onkologické diagnózy používá např. nintedanib při terapii fibrotizujících intersticiálních plicních procesů (kap. 12.4.1).

Tab. 3.1 Příklady molekulárních cílů TKI

Molekulární cíl	Příklady molekul	Indikace*
EGFR intracelulární doména receptoru pro růstový faktor	gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib	NSCLC, karcinom pankreatu
kináza ALK kináza anaplastického lymfomu	krizotinib, ceritinib, alektinib	NSCLC
VEGFR asociované TKI s více molekulárními cíli receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor	axitinib, sorafenib (+ BRAF), sunitinib, kabozatinib, pazopanib, regorafenib (+ BRAF), lenvatinib, ponatinib, vandetanib	RCC, sarkom měkkých tkání, HCC, karcinom štítnice, pNET
BCR-ABL *ABL* – gen pro proliferaci buněk, BCR – silně exprimovaný promotor, fúzí (= filadelfský chromozom) vzniká kontinuální aktivace dělení buněk	bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, ponatinib	CML, ALL, stromální nádory GIT
BRAF serinová/threoninová proteinkináza, součást signalizační kaskády pro buněčný růst	dabrafenib, vemurafenib	melanom, NSCLC, gliom
HER2 lidský epidermální růstový faktor typický pro karcinom prsu a žaludku	lapatinib (+ EGFR)	karcinom prsu
JAK Janusovy kinázy – intracelulární receptory pro růst leukocytů	abrocitinib, baricitinib, tofacitinib, filgotinib, upadacitinib, ruxolitinib	revmatoidní artritida, ulcerózní kolitida, atopická dermatitida, myelofibróza, polycythaemia vera, reakce štěpu proti hostiteli
MEK mitogenem aktivovaná proteinkináza	trametinib	melanom, NSCLC
BTK Brutonova kináza klíčová pro vyzrávání a přežívání B lymfocytů	akalabrutinib, ibrutinib, pirtobrutinib	CLL, lymfom z plášťových buněk, Waldenströmova makroglobulinemie

ALK – kináza charakteristická pro anaplastický lymfom, ALL – akutní lymfoblastová leukemie, BCR – promotor typický pro CML (produkt tzv. filadelfského chromozomu), BCR-ABL – fúzní protein vznikající translokací genu pro kinázu ABL do blízkosti silného promotoru, BRAF – serinová/threoninová proteinkináza B-Raf, součást signalizační kaskády pro buněčný růst, CLL – chronická lymfocytární leukemie, CML – chronická myeloidní leukemie, GIT – gastrointestinální trakt, HCC – hepatocelulární karcinom, HER2 – receptor z rodiny receptorů pro růstový faktor – nemá vlastní ligand, ale spojuje se s dalšími členy rodiny HER (HER1, -3 a -4) a posiluje jejich účinek, NSCLC – nemalobuněčný plicní karcinom, pNET – neuroendokrinní tumor slinivky, RCC – nádor z renálních buněk, VEGFR – receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor
* Uvedené indikace nejsou vždy platné pro všechny uvedené molekuly se stejným molekulárním cílem.

3.1.1 Farmakokinetika a lékové interakce inhibitorů tyrosinkinázy

TKI mají variabilní biologickou dostupnost a některé z nich potřebují k rozpuštění kyselé prostředí. Většinou se silně vážou na plazmatické bílkoviny (90 až > 99 %) a jsou v naprosté většině substráty cytochromu P450 a P-glykoproteinu (P-gp). Některé z nich rovněž mohou tyto enzymy

inhibovat, nebo indukovat. Z toho vyplývá jejich **velký interakční potenciál** a pravděpodobně i z tohoto důvodu se jejich farmakokinetika vyznačuje velkou interindividuální variabilitou. Bylo zároveň prokázáno, že terapeutický efekt a toxicita TKI korelují s mírou expozice měřenou jako AUC (area under curve, plocha pod křivkou plazmatických koncentrací). Přestože se běžně při terapii TKI neprovádí terapeutické monitorování koncentrací, pravděpodobně by přineslo zvýšení účinnosti terapie a mohlo by zlepšit bezpečnostní profil těchto léčiv.

Absorpce

Výhoda TKI oproti velkým molekulám protilátek a fúzních proteinů i oproti velkému množství klasických cytostatik je možnost jejich perorálního podání. Jejich biologická dostupnost je však vysoce variabilní a je ovlivněna celou řadou faktorů. V první řadě je to vliv žaludečního pH. TKI jsou slabé báze a některé z nich se lépe rozpouštějí v kyselém prostředí. Při současném podávání antisekreční terapie (inhibitory protonových pump [PPI] nebo H_2 antagonisté) nebo antacid tak dochází u některých z nich k významnému snížení rozpustnosti, a tím i vstřebatelnosti. Roli při vstřebávání TKI hraje rovněž příjem potravy, která stejně jako antisekreční léčba a antacida zvyšuje pH žaludku, a snižuje tak rozpustnost těchto léčiv. Vliv potravy je ovšem komplexnější vzhledem k současné změně osmolality střevního obsahu po jídle, sekreci žlučových kyselin atd. Dále může mít vliv případný first-pass efekt, který probíhá jak ve střevní sliznici, tak v játrech (viz níže – metabolismus). Tabulka 3.2 rozděluje léky podle toho, zda jsou ovlivněny případnou antisekreční léčbou/antacidy, a tabulka 3.3 shrnuje vliv potravy a doporučení pro užívání TKI ve vztahu k příjmu potravy.

V případě léků citlivých na změny pH žaludku nastává problém v okamžiku, kdy je dyspepsie způsobená podáváním TKI léčena právě léky snižujícími žaludeční sekreci kyseliny chlorovodíkové. V takovém případě je nutno individuálně podle prognózy a reálného přínosu léčby TKI posoudit riziko spojené s možným snížením expozice léku proti riziku neléčené dyspepsie, vč. možnosti snížení adherence s léčbou z důvodu horší tolerance. Některé retrospektivní studie sice popisují horší prognózu pacientů, kteří užívají PPI s TKI, tato skutečnost však byla zaznamenána i při absenci významné farmakokinetické interakce a retrospektivní charakter těchto studií neumožňuje učinit validní závěry do klinické praxe (např. nelze vyloučit, že pacienti s PPI měli horší toleranci, a tím i adherenci k terapii TKI). Na druhé straně, pokud pacient užívá PPI chronicky bez jasné diagnózy, je namístě tuto léčbu ukončit. V takovém případě, pokud bylo pravidelné užívání PPI delší než měsíc, se v některých případech vyskytne rebound fenomén (zhoršení/výskyt dyspepsie), který by měl do dvou týdnů odeznít. V případě léčby TKI citlivými na zvýšené žaludeční pH by o případných interakcích s antisekreční léčbou a antacidy měl být informován i pacient, neboť antacida a PPI jsou volně prodejné léky.

Tab. 3.2 Interakce TKI s antisekreční léčbou/antacidy, v závorkách procentuální pokles AUC (upraveno podle SPC, Micromedex, van Leeuwen et al., 2014, Egorin et al., 2009)

Léky, jejichž celková expozice *je* při podávání antisekreční terapie nebo antacid významně snížena (v závorce % snížení AUC) a SPC doporučuje vyhnout se souběžnému podání s antisekreční terapií.	akalabrutinib (-43 %) bosutinib (-26 %) ceritinib (-76 %) dasatinib (-43-61 %) erlotinib (-33-46 %) gefitinib (-47 %) lapatinib (-6–49 %) pazopanib (-40 %)	**Doporučení:** – pokud možno nepoužívat PPI – H_2 antagonisty podávat 10 h před nebo 2 h po TKI – antacida neužívat 4 hodiny před a 2 hodiny po TKI

Tab. 3.2 pokračování

Léky, jejichž celková expozice při podávání antisekreční terapie nebo antacid *není* významně snížena (v závorce % změny AUC), nebo se to nepředpokládá a podle SPC je možno je podávat s antisekreční terapií.	abrocitinib (-20 %) afatinib (?) alektinib (nevýznamné) axitinib (-15 %) baricitinib (nevýznamné) krizotinib (-10 %) dabrafenib (+3 %) filgotinib (nevýznamné) ibrutinib (-8 %) imatinib (nevýznamné) kabozantinib (nevýznamné) lenvatinib (?) nilotinib (-34 %) nintedanib (?) osimertinib (+6 %) pirtobrutinib (nevýznamné) ponatinib (nevýznamné) regorafenib (?) ruxolitinib (?) sorafenib (?) sunitinib (?) tofacitinib (?) trametinib (?) vandetanib (nevýznamné) vemurafenib (?)	**Doporučení:** – je možné podávat TKI s antisekreční léčbou/antacidy

AUC – plocha pod křivkou, PPI – inhibitor protonové pumpy, SPC – souhrn údajů o přípravku, TKI – inhibitor tyrosinkinázy

Tab. 3.3 Vliv potravy na biologickou dostupnost TKI a doporučení pro užívání vzhledem k příjmu potravy (nalačno = minimálně hodinu před nebo 2 hodiny po jídle) (podle SPC a Herbrink et al., 2015)

Molekula	Vliv potravy na expozici (vzestup/pokles AUC)	Doporučení
abrocitinib	bez rozdílu	s jídlem (snižuje výskyt nauzey) nebo bez jídla
afatinib	-39 % (vysoce tučná potrava)	nalačno
akalabrutinib	bez rozdílu	s jídlem nebo bez jídla
alektinib	+200 %	s jídlem
axitinib	+19 %	s jídlem nebo bez jídla
baricitinib	-14 %	s jídlem nebo bez jídla
bosutinib	+70 %	s jídlem
kabozantinib	-57 % (vysoce tučná potrava)	nalačno
ceritinib	+58 (nízkotučná), -73 % (vysokotučná)	s jídlem
krizotinib	-14 %	s jídlem nebo bez jídla
dabrafenib	-31 %	nalačno
dasatinib	+14 %	s jídlem nebo bez jídla
erlotinib	+109 %	nalačno
filgotinib	bez rozdílu	s jídlem nebo bez jídla

Tab. 3.3 pokračování

Molekula	Vliv potravy na expozici (vzestup/pokles AUC)	Doporučení
gefitinib	-14 % až +37 %	s jídlem nebo bez jídla
ibrutinib	+66 %	není specifikováno
imatinib	-7,4 %	s jídlem (prevence dráždění sliznice GIT)
lapatinib	+80–161 %	doporučeno užít v rozmezí 1 hodinu před nebo 1 hodinu po jídle (vždy ve stejnou dobu vzhledem k jídlu)
lenvatinib	bez rozdílu	s jídlem nebo bez jídla
nilotinib	+29–82 %	nalačno
nintedanib	+20 %	s jídlem
osimertinib	+6 %	s jídlem nebo bez jídla
pazopanib	+100 %	nalačno
pirtobrutinib	bez rozdílu	s jídlem nebo bez jídla
ponatinib	-3 % až +9 %	s jídlem nebo bez jídla
regorafenib	+36–48 %	s netučným jídlem (< 600 kalorií a < 30 % tuku)*
ruxolitinib	+4 %	s jídlem nebo bez jídla
sorafenib	-30 %	s netučným jídlem (případně odstup od tučného jídla)
sunitinib	+12 %	s jídlem nebo bez jídla
tofacitinib	bez rozdílu	s jídlem nebo bez jídla
trametinib	-10 %	nalačno (podle SPC)
vandetanib	?	s jídlem nebo bez jídla
vemurafenib	460–510 %	s jídlem†

AUC – plocha pod křivkou, GIT – gastrointestinální trakt, SPC – souhrn informací o přípravku
* Užití nalačno nebo s vysoce tučným jídlem snižuje expozici hlavním metabolitům.
† Vemurafenib je doporučeno podávat s jídlem, nicméně vzhledem k jeho dlouhému biologickému poločasu nevadí, pokud je příležitostně podán bez jídla – pokles koncentrace při horším vstřebání jedné dávky nebude tak výrazný.

Distribuce

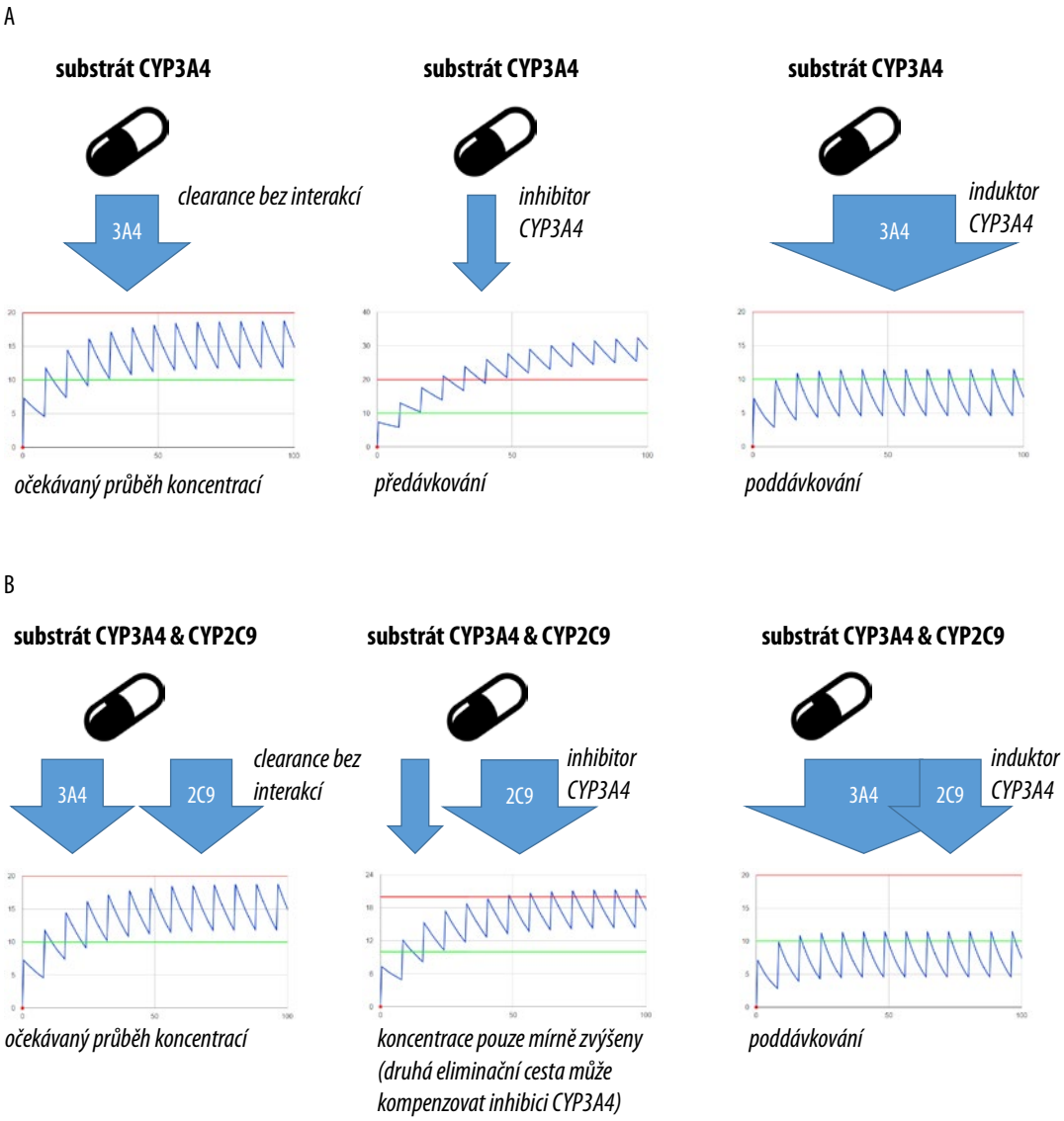
Většina TKI je silně vázána na bílkoviny plazmy (výjimkou jsou některé JAK inhibitory s vazbou kolem 50 %), nicméně klinicky významné interakce vyplývající z vytěsňování z vazby na bílkoviny nebyly popsány. Mezi molekulami jsou velké rozdíly v distribuci a vyskytuje se zde mnoho léčiv, která mají extrémně velký distribuční objem a tkáňově orientovanou distribuci (např. vandetanib – 7 450 l, afatinib – 4 500 l, dasatinib – 2 505 l atd.). Z těchto skutečností mj. vyplývá velice nízká dialyzovatelnost těchto léčiv. Špatná penetrace některých TKI hematoencefalickou bariérou komplikuje léčbu případných mozkových metastáz. Např. EGFR-TKI 1. a 2. generace (gefitinib, erlotinib, afatinib) v léčbě nemalobuněčného plicního nádoru neposkytovaly uspokojivé výsledky při rozšíření nemoci do centrálního nervového systému (CNS). Naproti tomu osimertinib, který se řadí do 3. generace těchto léčiv, proniká do CNS ochotně a vykazuje lepší efektivitu při léčbě mozkových metastáz. Problém se sníženým průchodem hematoencefalickou bariérou může nastat v případě podávání se silnými induktory P-gp. P-glykoprotein totiž chrání CNS před xenobiotiky, a pokud jsou TKI substrátem tohoto efluxního transportéru, bude jejich průnik do CNS snížen v případě jeho zvýšené aktivity. Konkrétních informací o ovlivnění penetrace léčiv do CNS vlivem lékových interakcí je však velice málo.

Metabolismus a interakce

Většina TKI je významnou měrou metabolizována cytochromem CYP3A4 a v některých případech se jedná rovněž o substráty P-gp. Klinické studie prokazují, že jejich koncentrace jsou ovlivněny jak podáváním se silnými induktory (ve studiích většinou rifampicin), tak silnými inhibitory těchto enzymů (zpravidla ketokonazol nebo ritonavir). Výsledky základních interakčních studií jsou shrnuty v tabulce 3.4. Konkrétní doporučení k úpravám dávek TKI při podávání silných inhibitorů nebo induktorů CYP3A4 uvádějí SPC jednotlivých přípravků. Mezi silné inhibitory a induktory CYP3A4 patří i relativně běžně předepisované léky, potraviny a potravinové doplňky, které lze zakoupit bez receptu (tab. 3.5). Pacient by proto měl být informován o riziku možných interakcí. V případě méně vyjádřené interakce s inhibitorem CYP3A4 (slabé a středně silné inhibitory) je třeba sledovat případný výskyt NÚ. Z hlediska inhibice/indukce P-gp je důležité, že kromě hematoencefalické bariéry se tento přenašeč vyskytuje i ve střevech a přirozeně snižuje biologickou dostupnost některých p. o. podaných léků. V případě jeho inhibice potom může výrazně stoupnout jejich biologická dostupnost.

Kromě toho, že TKI jsou ovlivňovány dalšími podávanými léky, mohou také samy fungovat jako inhibitory CYP3A4/P-gp a naopak metabolizaci jiných léčiv blokovat. Výjimkou jsou inhibitory BRAF dabrafenib a vemurafenib, které fungují naopak jako induktory CYP3A4/P-gp a metabolismus dalších léků urychlují. Některé TKI inhibují rovněž enzymy metabolizující warfarin (především CYP2C9). Mezinárodní normalizovaný poměr (INR) významně zvyšuje především erlotinib (byly popsány fatální případy hyperwarfarinizace), gefitinib, imatinib (SPC doporučuje převést na nízkomolekulární heparin – LMWH), dále sorafenib, regorafenib, vemurafenib, ceritinib a kabozantinib. SPC sunitinibu doporučuje kontroly INR, i když nebyla popsána interakce. Naproti tomu dabrafenib může snižovat koncentrace warfarinu a hodnoty INR. K tomu je nutno vzít v potaz i farmakodynamické interakce, např. inhibitory Brutonovy kinázy (akalabrutinib, ibrutinib, pirtobrutinib) způsobují samy o sobě trombocytopenie a krvácivé stavy, proto je jejich kombinace s antikoagulační nebo antiagregační terapií velice riziková. Jako častý nežádoucí účinek je krvácení popisováno i u ruxolitinibu. Velice důležitá je i interakce ruxolitinibu s azolovými antimykotiky, nevyjímaje flukonazol, který duální blokádou CYP2C9 a CYP3A4 zvyšuje expozici ruxolitinibu až o 232 %, tedy více než samotné inhibitory CYP3A4. Proto je vhodné v případě nutnosti zvolit u pacientů léčených ruxolitinibem podávání echinokandinů místo azolových antimykotik nebo přizpůsobit dávku ruxolitinibu. Podobně je interakce s flukonazolem významná i u tofacitinibu a abrocitinibu.

V případě úvah o možném významu lékových interakcí je třeba si uvědomit, že zatímco inhibice jedné metabolické cesty se projeví výrazně pouze u substrátů, pro které je tato eliminační cesta výrazně dominantní a nemůže být kompenzována jiným způsobem, indukce se projeví i u léků, které se eliminují více způsoby. V takovém případě dojde k výrazné indukci jedné z eliminačních cest, která však přispěje k urychlení celkové clearance léčiva a k poklesu hladiny dochází i u léčiv, které s inhibitorem nevykazují tak výraznou interakci (obr. 3.2). To je dobře vidět v tabulce 3.4, kde je více významných interakcí ve sloupci s induktory než s inhibitory. V tabulce 3.5 jsou ve třetím sloupci uvedeny substráty, které výrazně interagují s inhibitory i induktory, nicméně enzymovou indukcí budou ovlivněna i taková léčiva, jako je apixaban, kvetiapin a další, která nejsou výrazně ovlivněna inhibitory jednotlivých metabolizačních enzymů, protože mají více eliminačních cest.



Obr. 3.2 Lékové interakce u léčiv s jednou eliminační cestou a s více eliminačními cestami (nakreslil J. M. Hartinger).
CYP – cytochrom P
A – Léčivo, které je eliminováno z těla pouze metabolizací CYP3A4 a je významně ovlivněno lékovými interakcemi s inhibitory a induktory tohoto enzymu.
B – Léčivo, které je eliminováno z těla CYP3A4 a CYP2C9. V případě inhibice CYP3A4 dojde k částečné kompenzaci poklesu celkové eliminace enzymem CYP2C9 (při vyšších koncentracích je tato eliminační cesta aktivnější, protože clearance jednotlivými cestami obecně stoupá při vyšších koncentracích). V případě indukce CYP3A4 zůstane eliminace přes CYP2C9 stejná, nicméně se zvýší rychlost eliminace CYP3A4 a celková clearance významně stoupne. Lékové interakce s induktory jsou tedy vyjádřeny i u duálně eliminovaných léčiv.

Tab. 3.4 Interakce TKI s induktory a inhibitory CYP3A4. Červeně jsou vyznačeny nejvýznamnější interakce (o 50 % snížená nebo ≈2× zvýšená expozice) (upraveno podle SPC a van Leeuwen RW, et al., 2014)

Molekula	Snížení expozice (AUC) při podání silného induktoru CYP3A4	Zvýšení expozice (AUC) při podání silného inhibitoru CYP3A4	Vliv TKI na ostatní léky*
abrocitinib	-56 %†	nevýznamné	potenciální zvýšení koncentrace substrátů P-gp
afatinib	-34 %	+11–48 %‡	nevýznamné
akalabrutinib	-77 %	+400 %	SPC nevylučuje inhibici CYP3A4
alektinib + aktivní metabolit	-18 %§	+36 %	potenciální zvýšení koncentrace substrátů P-gp
axitinib	-79 %	+106 %	nevýznamné
baricitinib	nevýznamné	nevýznamné	nevýznamné
bosutinib	-94 %	+760 %**	nevýznamné
kabozantinib	-77 %	+38 %	potenciální zvýšení koncentrace substrátů P-gp
ceritinib	-70 %	+190 %	inhibitor CYP3A4
krizotinib	-82 %	+216 %	inhibitor CYP3A4
dabrafenib††	-34 %	+71 %	induktor CYP3A4
dasatinib	-81 %	+256 %	inhibitor CYP3A4
erlotinib	-69 %	+86 %	nevýznamné
filgotinib	-27 %	+45 %	nevýznamné
gefitinib	-83 %	+80 %	inhibitor CYP2D6
ibrutinib	-90 %	až +2 300 %‡‡	*in vitro* inhibitor P-gp
imatinib	-74 %	+40 %	inhibitor CYP3A4 a CYP2D6
lapatinib	-72 %	+257 %	inhibitor CYP3A4 a P-gp
lenvatinib	nevýznamné	nevýznamné	nevýznamné
nilotinib	-80 %	+201 %	inhibitor CYP3A4
nintedanib§§	-50 %	+60 %	nevýznamné
osimertinib	-78 %	+24 %	nevýznamné
pazopanib	-30 %	+66 %	nevýznamné
pirtobrutinib	-71 %	+48 %	nevýznamné
ponatinib	-62 %	+78 %	inhibitor P-gp
regorafenib	-50 % (+ zvýšení koncentrace aktivního metabolitu)	+33 % (+ snížení aktivního metabolitu)	nevýznamné
ruxolitinib	-70 %	+91 %***	inhibitor P-gp
sorafenib	-37 %	0 %	nevýznamné
sunitinib + aktivní metabolit	-46 %	+51 %	nevýznamné
tofacitinib	pokles na < 50 %	vzestup na > 200 %	nevýznamné

Tab. 3.4 pokračování

Molekula	Snížení expozice (AUC) při podání silného induktoru CYP3A4	Zvýšení expozice (AUC) při podání silného inhibitoru CYP3A4	Vliv TKI na ostatní léky*
trametinib	nevýznamné, resp. substrát P-gp	nevýznamné, resp. substrát P-gp	nevýznamné
upadacitinib	-60 %	+75 %	nevýznamné
vandetanib	-40 % (+ zvýšení aktivního metabolitu)	+9 %	nevýznamné
vemurafenib	-40 %	+40 %	induktor CYP, CYP3A4/inhibitor P-gp

AUC – plocha pod křivkou, CYP – cytochrom P, P-gp – glykoprotein, TKI – inhibitor tyrosinkinázy
* Nejedná se o vyčerpávající výčet, jsou uvedeny pouze nejvýznamnější ovlivněné izoenzymy.
† Platí pro rifampicin – v tomto případě se uplatňuje spíše indukce 2C19.
‡ Afatinib není metabolizován cytochromálními enzymy, nicméně je ovlivněn inhibicí P-gp. Jedná se tedy spíše o interakci na úrovni absorpce. Pokud byl podáván současně s ritonavirem, došlo ke zvýšení expozice o 48 %, při podání 6 h po ritonaviru již pouze o 11 %.
§ Při terapii induktory CYP3A4 AUC alektinibu klesá, nicméně AUC aktivního metabolitu stoupá a výsledný pokles expozice alektinibu + aktivního metabolitu tak není klinicky významný. Podobně je vzestup koncentrace alektinibu kompenzován poklesem expozice jeho aktivního metabolitu při terapii inhibitory CYP3A4.
** SPC uvádí významnou interakci i se středně silnými inhibitory CYP3A4: aprepitant zvyšoval AUC bosutinibu o 200 %.
†† SPC sice uvádí, že dabrafenib nemá být podáván s induktory CYP3A4, resp. CYP2C8, nicméně v dostupných klinických studiích nebyl významný rozdíl v AUC zaznamenán. Interpretaci farmakokinetických studií však v tomto případě komplikuje existence několika aktivních metabolitů dabrafenibu (např. při podání induktoru sice klesne koncentrace mateřské látky, ale stoupne koncentrace aktivního metabolitu) (Ouellet et al., 2014).
‡‡ V případě podávání ketokonazolu nalačno; u středně silných inhibitorů stoupá AUC ibrutinibu o 200 %.
§§ Jedná se o interakce zprostředkované P-gp, nikoliv CYP3A4.
*** V případě ruxolitinibu je specifická významná interakce s flukonazolem, který je duální antagonista CYP2C9 a CYP3A4 – dochází k vzestupu AUC ruxolitinibu až o 232 %.

Tab. 3.5 Silné inhibitory, induktory a substráty CYP3A4

Silné inhibitory CYP3A4	Silné induktory CYP3A4	Substráty CYP3A4
diltiazem, verapamil, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, grapefruitová šťáva (*Citrus paradisi*), pomelo (*Citrus maxima*), ritonavir (a některá další antiretrovirotika a antivirotika v léčbě hepatitidy C), klaritromycin, cyklosporin A	dexametazon, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, třezalka (*Hypericum perforatum*), enzalutamid	statiny, midazolam, takrolimus, cyklosporin A, fentanyl, TKI (viz tab. 3.4), budesonid (při blokádě CYP3A4 stoupá systémová biologická dostupnost po p. o. podání), ivabradin, eplerenon, finerenon, rimegepant*, atogepant*, buspiron , naloxegol

* Viz kap. 15.3.
CYP – cytochrom P, TKI – inhibitor tyrosinkinázy

Eliminace

Hlavním eliminačním orgánem TKI, s výjimkou některých inhibitorů JAK, jsou játra. Proto dochází ke snížení eliminace mnoha TKI při jaterní insuficienci a léčba pacientů s jaterní insuficiencí těmito léky vždy vyžaduje obzvláštní pozornost. Pro rychlou orientaci při úpravách dávek TKI a cytostatik při jaterní či renální insuficienci doporučujeme kromě SPC i recentní velice obsáhlý přehled autorů Krense et al. (2019), ze kterého zde ve velké míře čerpáme.

Odhad míry poškození jaterních funkcí při onemocnění jater je složitý. Navíc k poklesu metabolické kapacity jednotlivých enzymů (izoforem P450 a dalších) při poškození jater dochází různě rychle. Vzhledem k tomu, že není k dispozici metoda terapeutického monitorování hladin TKI nezbývá, než řídit se hrubými odhady změny eliminace TKI při různém stupni jaterního poškození měřeného podle Child-Pugh (CP) skóre, nebo hodnocení podle National Cancer Institute. Redukovaná metabolická kapacita jater však může být i následek akutní fáze zánětu a na druhé straně samotná elevace jaterních testů bez cirhotických změn (např. vlivem jaterních metastáz) nemusí znamenat významné snížení jejich metabolické kapacity. Tak například gefitinib má oproti zdravým dobrovolníkům významně zvýšenou AUC při cirhóze CP B a C, nicméně u pacientů s výrazně zvýšenou aktivitou aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALP) bez cirhózy nebyl rozdíl ve farmakokinetice signifikantní. Pacienti s jaterní (i renální) insuficiencí mají v některých případech sníženou toleranci léčiv i při nezměněné farmakokinetice. Pacienti s CP B a C např. tolerovali výrazně nižší hladiny pazopanibu než pacienti bez poškození jater či s CP A. Je rovněž třeba mít na paměti, že i uremie způsobuje změny v hepatální eliminaci léčiv. Tak např. hladiny imatinibu při renální insuficienci stoupají, i když se eliminuje renálně pouze ze 13 %, což může být způsobeno zvýšením hladiny alfa-1 kyselého glykoproteinu, který následně váže větší množství imatinibu u pacientů s renální insuficiencí. Při nižší koncentraci volné frakce pak probíhá pomaleji jaterní eliminace.

SPC často doporučují při hepatální insuficienci snižování dávek, opatrnost a monitoring výskytu NÚ. V některých případech (např. bosutinib) je jaterní selhání podle SPC kontraindikací podání léku. Změny, farmakokinetiky při jaterní insuficienci je nutno vnímat rovněž v kontextu případného podávání inhibitorů jaterních enzymů – pacienti s jaterní insuficiencí budou k těmto interakcím citlivější. Tabulka 3.6 shrnuje doporučení pro úpravy dávek TKI při jaterní insuficienci, která není způsobena samotným podáváním TKI. V případě rozvoje hepatotoxicity v důsledku podávání TKI je třeba postupovat podle příslušných doporučení pro konkrétní léky (vysazení, snížení dávek…).

Tab. 3.6 Úpravy dávek TKI při jaterní insuficienci (upraveno podle Micromedex, SPC a Krens et al., 2019)

Molekula	**Stupeň jaterní insuficience** (podle Child-Pugh skóre, pokud není uvedeno jinak)		
	A	**B**	**C**
abrocitinib	není třeba úpravy dávek		nedoporučuje se (nejsou údaje)
afatinib	není třeba úpravy dávek		nepředpokládá se nutnost úpravy dávky (nejsou údaje)
akalabrutinib	není třeba úpravy dávek	není třeba úpravy dávek, monitorovat toxicitu	nedoporučuje se
alektinib	není třeba úpravy dávek		redukovat dávky na 75 %
axitinib	není třeba úpravy dávek	snížit úvodní dávku na polovinu	nedoporučuje se (nejsou údaje)
baricitinib	není třeba úpravy dávek		nedoporučuje se
bosutinib	snížit denní dávku na 200 mg (přibližně 50 % dávky)		
kabozantinib	zahájit dávkou 40 mg denně (66 % dávky)		nedoporučuje se (nejsou údaje)
ceritinib	není třeba úpravy dávek		redukovat dávky na 67 %
krizotinib*	není třeba úpravy dávek	2× 200 mg	1× 250 mg
dabrafenib	není třeba úpravy dávek	nejsou údaje, používat s opatrností, zvážit redukci dávek na 50 %	
dasatinib	není třeba úpravy dávek		
erlotinib	standardní dávky s opatrností		nedoporučuje se (nejsou údaje)

Tab. 3.6 pokračování

Molekula	Stupeň jaterní insuficience (podle Child-Pugh skóre, pokud není uvedeno jinak)		
	A	B	C
filgotinib	není třeba úpravy dávek		nedoporučuje se (nejsou údaje)
gefitinib	není třeba úpravy dávek†	používat s opatrností, redukovat dávky na 50 %	
ibrutinib	redukce dávky na 50 %	redukce dávky na 12,5 %	nedoporučuje se
imatinib	SPC: zahájit dávkou 400 mg/den a snižovat při výskytu NÚ, Krens et al. (2019): není třeba úpravy dávky		
lapatinib	není třeba úpravy dávek		snížení na 750–1 000 mg/den podle indikace
lenvatinib	není třeba úpravy dávek		redukovat dávky na 50 %
nilotinib	úprava dávek není nutná		
nintedanib	redukovat dávky na 50 %	nedoporučuje se	
osimertinib	není třeba úpravy dávek		nejsou údaje, zvážit redukci dávek na 50 %
pazopanib‡	není třeba úpravy dávek	redukce dávek na 25 % a titrace do dosažení údolní koncentrace > 20 mg/l (pokud nelze zvolit alternativní terapie)	nedoporučuje se
pirtobrutinib	není třeba úpravy dávek		
ponatinib	studie nebyly provedeny, ale nepředpokládá se nutnost úpravy dávek		
regorafenib	není třeba úpravy dávek	standardní dávky s opatrností	nedoporučuje se (nejsou údaje)
ruxolitinib	snížit počáteční dávky o 50 %, titrovat podle tolerance (počet destiček) a účinnosti		
sorafenib§	není třeba úpravy dávek		nejsou údaje, zahájit dávkou 200 mg a titrovat podle tolerance
sunitinib	není třeba úpravy dávek		nejsou údaje, nepředpokládá se nutnost úpravy dávek
tofacitinib	není třeba úpravy dávek	redukce na 50 %	kontraindikace
trametinib	není třeba úpravy dávek	s opatrností (není významně ovlivněna farmakokinetika)	
vandetanib	farmakokinetika není ovlivněna, není třeba redukovat dávky		
vemurafenib	není třeba úpravy dávek		nepředpokládá se nutnost úpravy dávky, doporučeno monitorovat JT 2× týdně

JT – jaterní testy, NÚ – nežádoucí účinky, SPC – souhrn údajů o přípravku
* Podle SPC úpravy podle hodnoty bilirubinu a JT, nikoliv podle Child-Pugh skóre.
† U pacientů bez cirhózy s elevací JT vlivem jaterních metastáz není třeba upravovat dávky.
‡ Úpravy dávek podle hodnoty bilirubinu a JT, nikoliv podle Child-Pugh skóre.
§ Pacienti s jaterní i renální insuficiencí mají vyšší výskyt NÚ.

Renální eliminace se uplatňuje u většiny TKI zcela nepatrně, nicméně i zde jsou léky, které jsou případnou renální insuficiencí ovlivněny (např. baricitinib a další inhibitory JAK, vandetanib, jehož AUC při těžké renální insuficienci stoupá 2× atd.). Dále je třeba si uvědomit, že pacienti s poškozením ledvin mohou častěji trpět nežádoucími účinky TKI, jak bylo popsáno např. u sorafenibu. V tabulce 3.7 jsou shrnuta doporučení pro úpravy dávek TKI u pacientů s renální insuficiencí.

Tab. 3.7 Úpravy dávek TKI při renální insuficienci (upraveno dle Micromedex, SPC, Krens et al., 2019, Ashley a Dunleavey, 2019)

Molekula	Stupeň renální insuficience		
	ClCr > 30 ml/min	**ClCr 15–30 ml/min**	**ClCr < 15 ml/min**
abrocitinib	30–60 ml/min: snížit dávku na polovinu	zahájit 50 mg, max. dávka 100 mg denně	nejsou údaje
afatinib	není třeba úpravy dávek	není třeba úpravy dávek, nutná monitorace NÚ	nepředpokládá se nutnost úpravy dávky (nejsou údaje)
akalabrutinib	není třeba úpravy dávek	nejsou údaje, používat s opatrností	
alektinib	není třeba úpravy dávek	nepředpokládá se nutnost úpravy dávek, používat s opatrností	
axitinib	není třeba úpravy dávek		
baricitinib	30–60 ml/min: snížit dávku na 2 mg	nedoporučuje se*	
bosutinib	ClCr 30–50 ml/min: snížit iniciální denní dávku o 100 mg	snížit iniciální denní dávku o 200 mg	
kabozantinib	není třeba úpravy dávek	nepředpokládá se nutnost úpravy dávek, používat s opatrností	
ceritinib	není třeba úpravy dávek	nepředpokládá se nutnost úpravy dávek, používat s opatrností	
krizotinib	není třeba úpravy dávek (s opatrností)	redukce dávky na 50 % (250 mg denně + titrace na 200 mg 2× podle tolerance)	
dabrafenib	není třeba úpravy dávek	nepředpokládá se nutnost úpravy dávek, používat s opatrností	
dasatinib	není třeba úpravy dávek		
erlotinib	není třeba úpravy dávek		
filgotinib	15–60 ml/min: snížit dávku na 100 mg		nejsou údaje, nedoporučuje se
gefitinib	není třeba úpravy dávek		
ibrutinib	není třeba úpravy dávek		
imatinib	SPC: zahájit dávkou 400 mg/den a snižovat při výskytu NÚ, případně navyšovat při nedostatečném efektu Krens et al. (2019): není třeba úpravy dávky		
lapatinib	není třeba úpravy dávek	nepředpokládá se nutnost úpravy dávek, používat s opatrností	
lenvatinib	není třeba úpravy dávek	redukovat dávky na 50 %	
nilotinib	není třeba úpravy dávek		
nintedanib	není třeba úpravy dávek	nepředpokládá se nutnost úpravy dávek, používat s opatrností	
osimertinib	není třeba úpravy dávek		nepředpokládá se nutnost úpravy dávek, používat s opatrností
pazopanib	není třeba úpravy dávek	studie nebyly provedeny, ale nepředpokládá se nutnost úpravy dávek	
pirtobrutinib	není třeba úpravy dávek (nejsou data pro pacienty na HD)		
ponatinib	studie nebyly provedeny, ale nepředpokládá se nutnost úpravy dávek		
regorafenib	není třeba úpravy dávek		
ruxolitinib	není třeba úpravy dávek	redukce o 50 % a titrace podle tolerance a účinku	chronická HD: 15–20 mg pouze ve dny dialýzy po HD†
sorafenib‡	GFR > 40 ml/min/1,73 m^2: není třeba úpravy dávek	GFR 20–39 ml/min/1,73 m^2: zahájit 200 mg 2× denně, titrace podle tolerance	GFR < 20 ml/min/1,73 m^2: zahájit 200 mg 1× denně, titrace podle tolerance
sunitinib	není třeba úpravy iniciálního dávkování (následně úprava dle tolerance nebo údolní koncentrace sunitinibu)		
tofacitinib	není třeba úpravy dávek	redukce o 50 %	