

A súlyos asztma kezelése monoklonális ellenanyagokkal

Dr. Endre László

Vasútegészségügyi Központ, Budapest

A monoklonális ellenanyagok elnevezése

Nem tagadhatom, hogy amikor főszerkesztői ajánlással hozzám került referálásra *Christian Domingo* közleménye (Domingo C: Overlapping effects of new monoclonal antibodies for severe asthma. *Drugs* 2017; 77: 1769-1787), eleinte kézzel-lábbal hadakoztam ellene, mert ismertem neves hazai szakértők korábbi írásait és előadásait ebből a témakörből, és tudtam magamról, hogy hozzájuk képest szinte semmit sem tudok a monoklonális ellenanyagokról. Ez a véleményem azóta sem változott, viszont felbosszantott, hogy már a cikk első szavát sem értettem.

Mit jelent az, hogy *omalizumab*? Azt természetesen tudtam, hogy ez az anti-IgE, azt viszont nem, hogy honnan jött ez a név. Feltételeztem, hogy van erre valamilyen szabály, még azt is ki tudtam találni, hogy a „mab”, a szó végén „monoclonal antibody”-t jelenthet, de érdekelt a rövidítés többi része is.

A választ a WHO 2017. május 26-án, Genfben megjelent kiadványa adta meg. Ebben leírják, hogy minden monoklonális ellenanyagknak kell,

hogy legyen egy mindenki által elfogadott, és a gyártó cég által nem levédhető INN neve. Én sajnos azt sem tudtam, hogy mit jelent az INN rövidítés. Most már tudom: „International Non-proprietary Names”. Sőt, már azt is tudom, hogy a WHO 1950-ben (!) vezette be az INN rendszert.

Kezdjük a monoklonális ellenanyaggal. Ez olyan monospecifikus, homológ ellenanyag, amit egy bizonyos B sejt klón termel. Ezt úgy állítják elő, hogy valamivel (anti-IgE esetén emberi IgE molekulával) immunizálnak egy kísérleti állatot, „kiszedik” belőle az anti-IgE-t termelő B limfocitákat, majd hibridizálják egy myeloma sejtvonallal, és ezáltal halhatatlanná teszik („immortalizálják”) az emberi IgE ellen ellenanyagot termelő sejteket. Ezeket aztán *in vitro* bármekkora mennyiségben, bármeddig lehet „működtetni”. Ezt a hibridizációs módszert *Köhler* és *Milstein* már 1975-ben leírták a *Nature*-ban.

Az INN alapján minden biológiai gyógyszer nevét úgy kell megszerkeszteni, hogy az elején legyen egy néhány betűs, a gyártó által választható fantáziánév, ami az omalizumab esetében

1. táblázat: A monoklonális antitestek 2017. előtti nevezéktana

Előtag	A név hatásra utaló része	A név eredetre utaló része	Szóvég
gyártói fantáziánév	-b(a)- bakterialis -am(i)- amiloid fehérje -c(i)- kardiovaszkuláris -j(u)- gomba -gr(o)- vázizomzat növekedési faktor -k(i)- interleukin -l(i)- immunmodulációs -n(e)- neurális -s(o)- csont -tox(a)- toxin -t(u)- tumor -v(i)- virális	-a- patkány -axo- patkány/egér -e- hörcsög -i- főemlős -o- egér -u- ember -vet- állatorvosi felhasználású -xi- kiméra -xizu- humanizált kiméra -zu- humanizált	-mab

az „oma”. Ezt követi egy olyan kettő vagy több betűs rész, ami azt mutatja meg, hogy mire irányul az ellenanyag (1. táblázat). Az omalizumab esetében ez az IgE molekula, tehát az anti-IgE az „immunomodulating” kategóriába esik, aminek a rövidítése az egyezmény szerint „li”. Ezt követi a névnek az a része, ami az antitest eredetére utal. Ennek is több fajtája lehet. Ha például humán eredetű az antitest, akkor a jele „u”, ha humanizált (az omalizumab esetében erről van szó), akkor a jele „zu”, ha kiméra, akkor „xi”, ha humanizált kiméra, akkor „xizu”. A szó végére pedig mindig ki kell tenni a „mab” betűket. Az omalizumab tehát egy immunmoduláló hatással rendelkező, humanizált monoklonális ellenanyag.

A „humanizált” meghatározást csak akkor szabad használni, ha a létrehozott ellenanyag legfeljebb 15%-kal tér el a valódi humán immunglobulintól. Az omalizumab például csupán 5%-ban tér el a humán IgG1 immunglobulintól (1. ábra).

Ezt a nomenklatura sémát 1990 óta használják, mára azonban már több mint 500 monoklonális ellenanyag van (2000-ben még csak 30 volt), ezért volt fontos 2017-ben a jelöléseket pontosítani és egyértelművé tenni. Azt viszont továbbra sem tudom, hogy az „oma” a szó elején jelent-e valamit...

A monoklonális ellenanyagok elnevezésének új szabályait a 2. táblázat foglalja össze.

Hol avatkozhatunk be monoklonális ellenanyagokkal?

Mindenki számára ismert, hogy az allergén-specifikus IgE molekula rákapcsolódhat a hízósejtekre és a bazofil leukocitákra (mert ezeken van a nagy affinitású receptora), majd ezek az IgE molekulák magukhoz kötik az allergénjüket. Ennek hatására a sejtekből azonnal felszaba-

2. táblázat: A WHO által 2017. május 26-án kiadott táblázat a monoklonális ellenanyagok elnevezésének új szabályairól

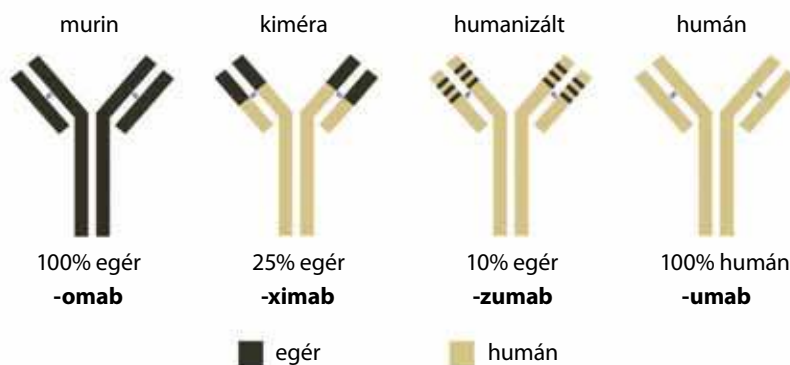
Előtag	A név hatásra utaló része	Szóvég
gyártói fantázianév	-ba- bakteriális -ami- amiloid fehérje -ci- kardiovaszkuláris -fung- gomba -gros- vázizomzat növekedési faktor -ki- interleukin -li- immunmodulációs -ne- neurális -os- csont -toxa- toxin -ta- tumor -v(i)- virális	-mab

dul egy sereg mediátor, majd később, főként az interleukin (IL)-5 hatására aktiválódnak az eozinofil leukociták, oda vándorolnak a gyulladás helyszínére, ott megtelepednek és folytatják a szövetkárosítást.

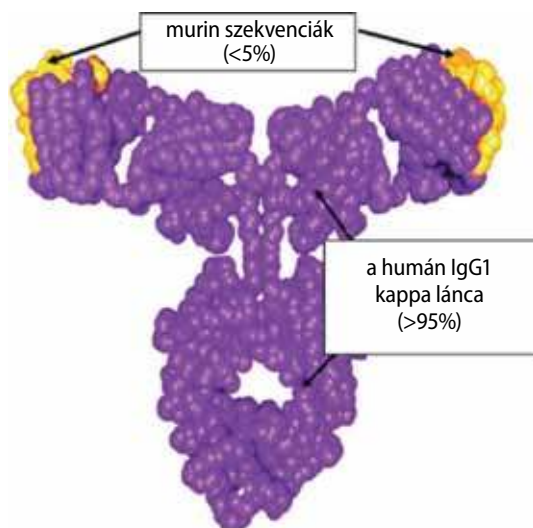
Természetesen mindezek mellett számos egyéb tényező is nélkülözhetetlen egy allergiás reakció, ezen belül is az asztma kialakulásához. Az IL-4 például ahhoz (is) kell, hogy kialakuljanak a Th2-es limfociták és megkezdődhessen az allergén-specifikus IgE termelés. Ugyanígy az IL-13 és IL-9 fokozzák a nyáktermelést és kiváltják a légúti hiperreaktivitást. Ezek mellett még számos sejtnek (pl. a velünk született immunsejteknek) és citokinnek (pl. az IL-33-nak) is elengedhetetlen a szerepe.

Monoklonális ellenanyagok a terápiában

Nyilvánvaló, hogy ha az IgE-t meg tudjuk gátolni abban, hogy rákapcsolódjon a receptorára, jó eséllyel jelentősen mérsékelhetjük az allergiás reakciót. Ezt teszi az anti-IgE. Az **omalizumab** az IgE molekulának pont arra a részére kapcsó-



1. ábra: A monoklonális antitestek szerkezete és elnevezései



2. ábra: Egy humanizált monoklonális ellenanyag, az omalizumab szerkezete

lódik rá, amivel az a receptorához kötődne (2. ábra). Ezért van az, hogy nemcsak súlyos allergiás asztmában, hanem allergiás náthában is hatásos (ezzel az indikációval hazánkban egyelőre nem rendelhető, mert nagyon drága), sőt még az allergián alapuló súlyos csalánkiütés esetén is jó eredménnyel adható. Az omalizumabot egyre több helyen használják az immunterápia kiegészítésére, mert ezzel jelentősen csökkenthető az esetleges anafilaxia veszélye. Ez különösen az ételallergiák szájon át zajló immunterápiája során hasznos. 12 év feletti, egyéb kezelésre nem reagáló, súlyos allergiás asztmában szenvedő betegek (Xolair® néven) hazánkban is kaphatják.

Ahogy a korai reakcióban az IgE-nek, úgy a későbbben az IL-5-nek van a legfontosabb szerepe. Nem meglepő, hogy ennek gátlására is fejlesztettek már ki gyógyszereket, melyek az Egyesült Államokban és Nyugat-Európában már gyógyszeres forgalomban is hozzáférhetőek. Ezek a mepolizumab és a reslizumab. Mindkettő humanizált anti-IL-5 ellenanyag, melyek az IL-5-nek arra az epitopjára kötődnek, amelyikkel az az eozinofil sejteken lévő receptorára tudna kapcsolódni. Mivel ezek a készítmények nálunk még

kevésbé ismertek, érdemes néhány összefoglaló tanulmány (kedvező) eredményét megemlíteni.

A szubkután adott 100 mg **mepolizumab** (Nucala®) kezelés mellett az asztma exacerbációs gyakorisága 47%-kal csökkent, viszont a kezelés abbahagyása után 3 hónappal a vérben és a köpetben az eozinofil sejtszám visszatért a kiindulási értékre. A **reslizumab** (Cinqair®) 3 mg/kg adagban 16 hetes kezelés után javította a légzésfunkciót és csökkentette az asztmás tüneteket. Egy éves kezelés alatt 54%-kal csökkent az exacerbációk gyakorisága és később következett be az első állapotromlás. A legjobb eredményt a per os szteroid kezelésben részesülő betegeknek látták, náluk 68%-kal csökkent az exacerbációk gyakorisága. Mindkét gyógyszer a 400/μl feletti vér eozinofil sejtszámú betegeknek volt a leghatékonyabb.

A kutatások másik iránya nem magára az IL-5-re, hanem annak receptorára (IL-5R) irányult. A **benralizumab** (humanizált, IL-5R ellenes ellenanyag) a receptorra kötődve meggátolja az IL-5 kapcsolódását. A készítmény (Fasenra®) 100 mg-os adagban csökkentette a súlyos eozinofilsejtes asztmában szenvedők exacerbációinak gyakoriságát és növelte a FEV₁ értéküket. Az eredmények a 300/μl-nél nagyobb vér eozinofil sejtszámú betegeknek voltak a legkedvezőbbek.

A **dupilumab** (Dupixent®) az IL-4 receptor α-alegysége elleni ellenanyag, ami nemcsak az IL-4 receptort, hanem az IL-13 receptort is blokkolja. Meggátolja, hogy a B limfociták IgE-termelő sejtekké alakuljanak át. Ez a szer is azoknál a közepesen súlyos és súlyos perzisztens asztmában szenvedőknél a leghatékonyabb, akiknek 300/μl felett van a vér eozinofil sejtszámuk és/vagy a köpetükben több mint 3% az eozinofil sejt. Náluk nemcsak a szérumban az IgE-szint csökken, hanem mérséklődik a gyulladást jelző FeNO koncentráció, javulnak a légzésfunkciós értékek és csökken az exacerbációk gyakorisága is.

Ebben a rövid ismertetésben csupán azokat a biológiai „gyógyszereket” említettem, amelyek (a világon valahol) már most beszerezhetőek, vagy ahhoz nagyon közel állnak (3. táblázat). Közös sajátosságuk, hogy drágák és külföldön is csak a legsúlyosabb, egyéb kezelésre nem javuló betegek kiegészítő kezelésére ajánlottak. ■

3. táblázat: A súlyos asztma már forgalmazott (vagy hamarosan megjelenő) biológiai gyógyszerei

Hatóanyag	Célpont	Készítmény	Gyártó
omalizumab	IgE	Xolair®	Novartis
mepolizumab	IL-5	Nuvala®	GSK
reslizumab	IL-5	Cinqair®	TEVA
benralizumab	IL-5R	Fasenra®	AstraZeneca
dupilumab	IL-4Rα, IL-13R	Dupixent®	Sanofi