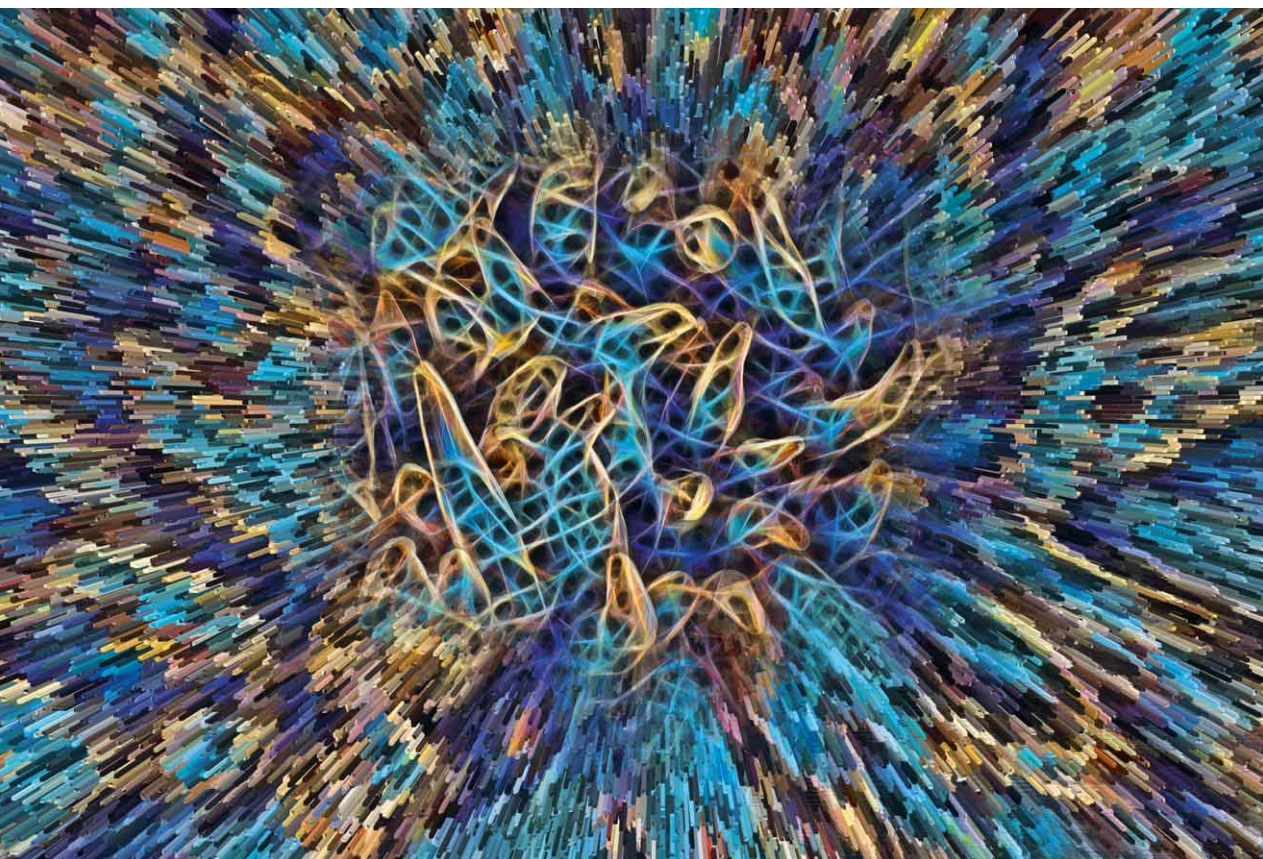


Jan Miroslav Hartinger, Vladimír Tesař a kolektiv

Biologická a cílená léčba

2., zcela přepracované a doplněné vydání



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

Dosáhněte **kvalitnějších kontrol** onemocnění
Vašich pacientů s ANCA-asociovanou
vaskulitidou při **lepší funkci ledvin** a **nižší
expozici glukokortikoidům** prostřednictvím
first-in-class cílené léčby GPA/MPA¹⁻³

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
- adhezenci 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 komplementu 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):569-609. 3. Bekker P, et al. PLoS One 2016;11(10):e0164846. 4. Thurman JM, Holers VM. J Immunol 2006;176(3):1305-10. 5. Kettner E, et al. Nat Rev Nephrol 2017;13(8):448-50. 6. Nakano H, et al. J Immunol 2015;194(8):3808-10. 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(5S):S71-110. 10. Hellmich B, et al. Ann Rheum Dis 2023;01-18.

Zkrácená informace o léčivém přípravku

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

Název přípravku: Tavneos 10 mg tvrdé tobolky. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** jedna tvrdá tobolka obsahuje 10 mg avacopanu. **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:** hypersenzitivita před zahájením léčby se musí vyloučit jaterní aminotransferáz a celkový bilirubin. Podávání avacopanu 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 avacopanem nesmí být zahájena, pokud je WBC < 3,5 × 10⁹/l nebo neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l nebo počet lymfocytů < 0,5 × 10⁹/l. Pacienti musí být poučeni, aby neprodělně hlásili jakékoli známky infekce, neočekávaná zmoždění, krvácení či jakkoli jiné projevy selhání kostní dřeně. Zvýšená infekce u pacientů musí být provedeno vyšetření na přítomnost závažných infekcí. Před léčbou a během ní musí pacienti informovat svého lékaře o diagnostických tuberkulózách, infekci virem hepatitidy B, hepatitidy C nebo HIV. Při léčbě těchto pacientů postupujte se zvýšenou opatrností.

V rámci klinického programu avacopanu nebyly identifikovány žádné případy meningitidy vyvolané *Neisseria meningitidis*. Pacienti léčení na vaskulitidu spojenou s ANCA sledujte podle standardní praxe. Příznaky pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* profylaxe se doporučuje u dospělých pacientů s GPA nebo MPA během léčby avacopanem podle místních doporučených postupů klinické praxe. Imunizace: bezpečnost imunizace živými vakcínami po léčbě avacopanem nebyla hodnocena. Vakcinaci, pokud možno, proveďte před zahájením léčby avacopanem nebo během klidové fáze onemocnění. Angiopedie: pacienti musí informovat svého lékaře, pokud se u nich objeví příznaky jako je otok obličejů, rty nebo jazyka, pocit přikřivení v hrdle nebo ztížené dýchání. V případě angioedému musí být avacopan vysazen. Interakce se silnými induktory CYP3A4 (např. karbamazepin, enzalutamid, miltosin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin a fyzikální tečkování), nejsou vhodné k léčbě avacopanem. Sledujte příznaky; pacienti s GPA nebo MPA jsou ohroženi srdečními poruchami. U pacientů léčených avacopanem byly hlášeny závažné nežádoucí příhody (SAE) v podobě srdečních poruch. Režim léčby založený na kombinaci s cyklofosfamidem sledovaným azathioprinem může představovat jejich zvýšené riziko v porovnání s režimem založeným na rituximabu. Obsah glycyrrhizolátu hydroxykyslého: tento léčivý přípravek obsahuje glycyrrhizolát-hydroxykyslé, který může způsobit podnětění žaludku a průjem. **Interakce:** avacopan je substrátem CYP3A4. Současné podávání induktorů nebo inhibitorů tohoto enzymu může ovlivnit farmakokinetiku avacopanu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotenství: podávání avacopanu se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. **Kojení:** riziko pro kojení novorozence/dítě nelze vyloučit. Na základě posouzení

prosápnosti kojení pro dítě a prosápnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání avacopanu. **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, celšitida, herpes zoster, chřipka, orální kandidóza, herpes list, otitis media, neuropatie, bolest břicha, zvýšená kreatininfosfatáza; méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100): angioedém; není známo: pokřivení jater, syndrom mizivých šluvců. **Předávkování:** avacopan byl podáván 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. Velikost balení: 30 nebo 180 tvrdých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. **Registrační číslo:** EU/1/21/1805/001, EU/1/21/1805/002, EU/1/21/1805/003. **Datum první registrace:** 11. ledna 2022. **Přípravek je vložěn na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.** Úplnou informaci pro předepisování naleznete 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., Vysoká č. 4, tel. 241416441, 241416441.

*CZ-AV-2500009

Datum vypracování: srpen 2025 | CZ-AV-2500012



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

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 Kozíar 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
	<i>Jan Miroslav Hartinger, Ondřej Slanař, Vladimír Tesař</i>	
1.1	Stručná historie vývoje biologické a cílené léčby	16
2	Monoklonální protilátky a fúzní proteiny	19
	<i>Jan Miroslav Hartinger</i>	
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 polyetylglykolových 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
	<i>Jan Miroslav Hartinger</i>	
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
	<i>Jan Miroslav Hartinger</i>	
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
	<i>Radka Lordick Obermannová, Šárka Selvekerová</i>	
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
	<i>Ondřej Slanař</i>	
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 biosimilárních léků	95
6.6	Zaměnitelnost	95
7	Biologická a cílená léčba v hematologii	98
	<i>Prokop Vodička, Ľubomír Minařík, Anna Jonášová, Marek Trněný</i>	
7.1	Léčebné přístupy	98
7.2	Léčba agnostická k molekulární patogenezi	103
	<i>Prokop Vodička, Marek Trněný</i>	
7.3	Léčba založená na molekulární patogenezi	108
	<i>Ľubomír Minařík, Anna Jonášová</i>	
7.4	Léčba z pohledu jednotlivých skupin onemocnění	114
8	Přehled cílené léčby v onkologii	124
	<i>Petra Tesařová, Bohuslav Melichar, Radka Lordick Obermannová, Šárka Selvekerová, Tomáš Büchler, Igor Richter, Michal Vočka</i>	
8.1	Úvod do problematiky	124
	<i>Petra Tesařová</i>	
8.2	Monoklonální protilátky v onkologické léčbě	131
	<i>Bohuslav Melichar</i>	
8.3	Antibody-drug conjugates	136
	<i>Radka Lordick Obermannová, Šárka Selvekerová</i>	
8.4	Imunoterapie v onkologii	141
	<i>Bohuslav Melichar</i>	
8.5	Cílená léčba malými molekulami	150
	<i>Tomáš Büchler</i>	
8.6	Hormonální léčba	162
	<i>Igor Richter</i>	
8.7	Precizní onkologie	168
	<i>Tomáš Büchler</i>	
8.8	Nové cílené léky	171
	<i>Michal Vočka</i>	
9	Biologická a cílená léčba revmatických onemocnění	207
	<i>Karel Pavelka, Marta Olejárová</i>	
9.1	Biologická léčba revmatoidní artritidy	207
	<i>Karel Pavelka</i>	
9.2	Biologická léčba axiálních spondyloartritid	224
	<i>Karel Pavelka</i>	
9.3	Biologická léčba psoriatické artritidy	234
	<i>Karel Pavelka</i>	
9.4	Systémový lupus erythematoses	245
	<i>Marta Olejárová</i>	
9.5	Sjögrenův syndrom	258
	<i>Marta Olejárová</i>	

9.6	Systémová sklerodermie	261
	<i>Marta Olejárová</i>	
9.7	Idiopatické zánětlivé myopatie	264
	<i>Marta Olejárová</i>	
9.8	Stilova nemoc	268
	<i>Marta Olejárová</i>	
9.9	Dna	270
	<i>Marta Olejárová</i>	
10	Biologická léčba v dermatologii	283
	<i>Petr Arenberger, Monika Arenbergerová</i>	
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
	<i>Milan Lukáš</i>	
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
	<i>Martina Koziar Vašáková, Markéta Černovská, Lucie Heribanová, Marie Drösslerová, Ladislav Lacina</i>	
12.1	Biologická a cílená léčba bronchiálního astmatu	394
	<i>Lucie Heribanová</i>	
12.2	Cílená léčba bronchogenního karcinomu	399
	<i>Markéta Černovská</i>	
12.3	Imunoterapie v léčbě bronchogenního karcinomu	406
	<i>Marie Drösslerová</i>	
12.4	Biologická a cílená léčba v terapii intersticiálních plicních procesů	412
	<i>Ladislav Lacina, Martina Koziar Vašáková</i>	
13	Biologická terapie v nefrologii	424
	<i>Zdenka Hrušková, Barbora Svobodová, Jan Miroslav Hartinger, Vladimír Tesař</i>	
13.1	Biologická terapie v léčbě vybraných glomerulonefritid	424
13.2	Atypický hemolyticko-uremický syndrom	435

14	Biologická léčba v kardiologii	444
	<i>Michal Vrablík</i>	
14.1	Hypolipidemická biologická léčba	444
14.2	Další vybrané možnosti biologické léčby v kardiologii	458
15	Biologická a cílená léčba v neurologii	461
	<i>Jan Mareš, Petr Polidar</i>	
15.1	Roztroušená skleróza	461
	<i>Jan Mareš</i>	
15.2	Biologická a cílená léčba neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra	471
	<i>Jan Mareš</i>	
15.3	Migréna	474
	<i>Petr Polidar, Jan Mareš</i>	
15.4	Alzheimerova demence	476
	<i>Jan Mareš</i>	
16	Biologická a cílená léčba v oftalmologii	479
	<i>Aneta Klímová, Petra Svozlíková, Michaela Brichová, Eva Říhová, Jarmila Heissigerová</i>	
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
	<i>Ondřej Viklický</i>	
17.1	Monoklonální protilátky	491
17.2	Polyklonální antithymocytní protilátky	495
17.3	Ostatní biologická léčiva	496
18	Biologická a cílená léčba v infektologii	500
	<i>Simona Arientová</i>	
18.1	Biologická a cílená léčba infekce covidu-19	500
19	Biologická a cílená osteoanabolická léčba osteoporózy	505
	<i>Vít Zikán</i>	
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
	<i>Jan Šoupal</i>	
	Souhrn	529
	Summary	530
	Seznam zkratk	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 přibýly zcela nové kapitoly (např. diabetologie, osteologie a biosimilární léčiva), některé kapitoly se rozrostly a přibýly 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

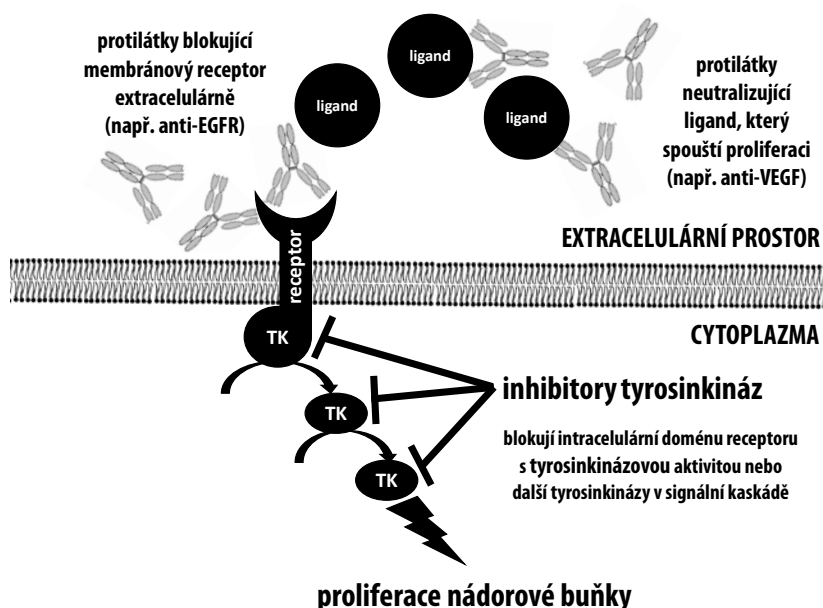
Jan Miroslav Hartinger, Ondřej Slanař, Vladimír Tesař

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 dělicími 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 blokuji 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 inkisiran – 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 – tyrosinkináza, 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 reagentia 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, 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 transplantátu) 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 inzulínu – počínaje zvířecími produkty přes plně lidský inzulín až po cíleně upravovaná analoga s výhodnějšími farmakologickými vlastnostmi, nebo např. erythropoetin 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

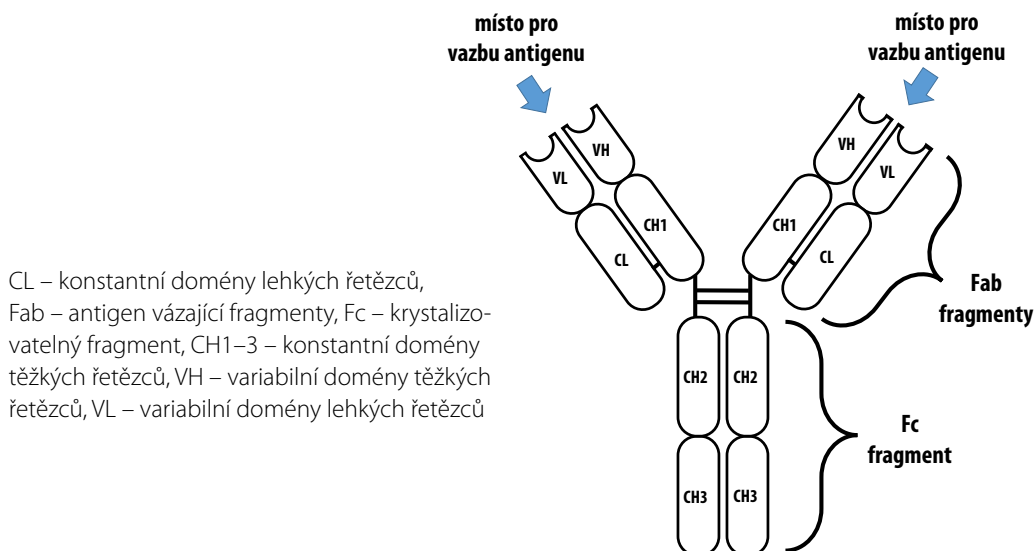
Jan Miroslav Hartinger

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).



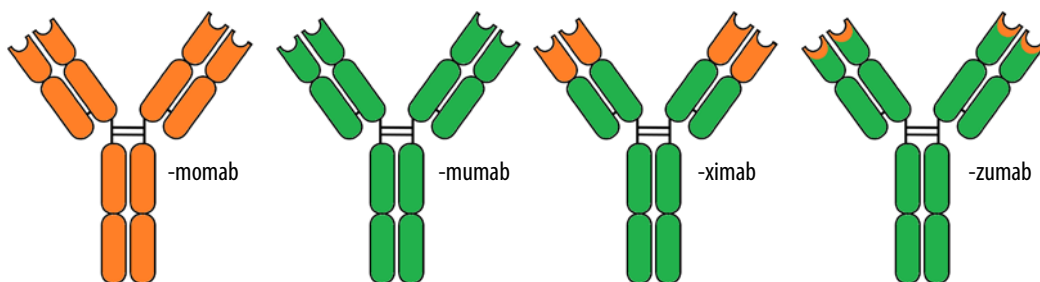
Obr. 2.1 Schematické znázornění protilátky (nakreslil J. M. Hartinger)

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 myši 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 reagenty 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 změnila, lze však zjednodušeně říci, že chimérické protilátky jsou z 65–90 % homologní s lidskými protilátkami a mají stále variabilní část Fab fragmentu myšního původu. Humanizované protilátky jsou pak z 95 % homologní s lidskými protilátkami a pouze jejich oblasti rozpoznávající antigen zůstávají myšního 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 myšního 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 IgG₄ protilátka proti cytokinu APRIL (a proliferation-inducing ligand) testovaný v terapii IgA nefropatie (kap. 13).

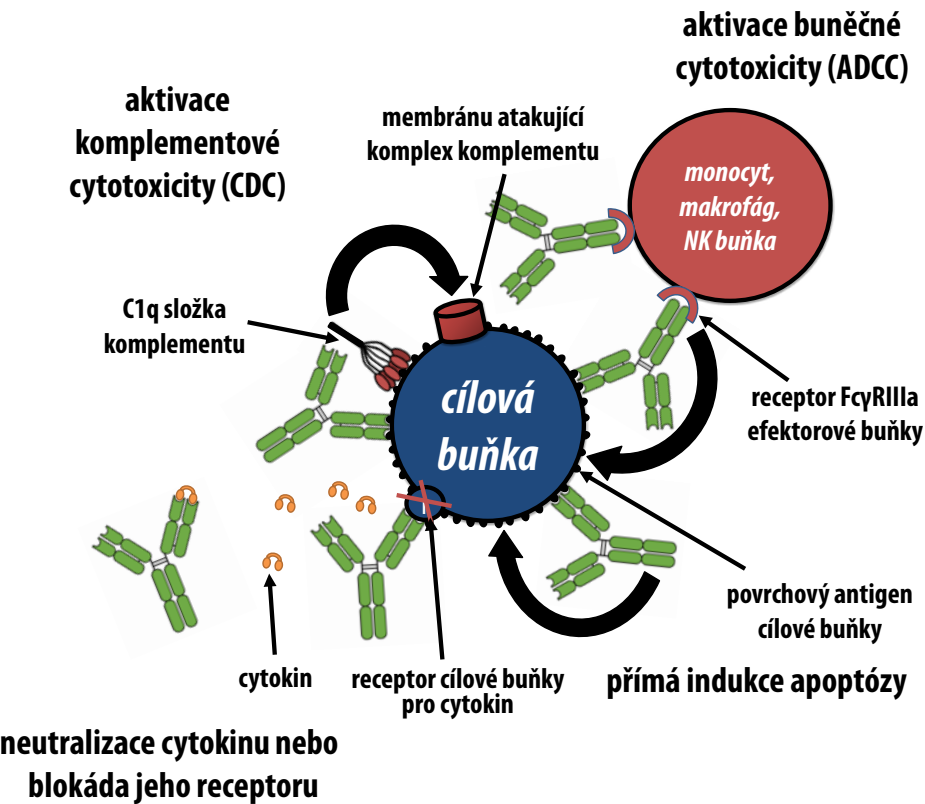
2.1.3 Farmakodynamické působení monoklonálních protilátek

Monoklonální protilátky působí buď samy o sobě, nebo mohou aktivovat další složky imunitního systému (komplement a efektorové buňky). Samotné protilátky mohou neutralizovat (vyčistit) 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

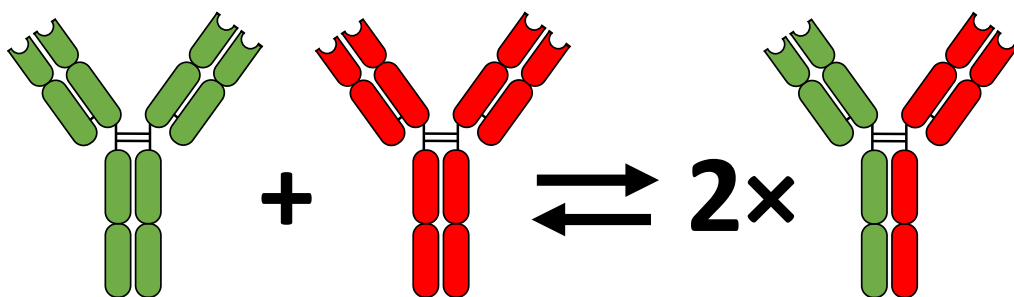
Mechanismus účinku		Příklady
samotná protilátka		
neutralizace solubilního elementu (vychytávání cytokinu)		VEGF (bevacizumab), RANKL (denosumab), IL-5 (mepolizumab)
vazba na antigen na buněčném povrchu	indukce apoptózy	CD20 (rituximab), EGFR (cetuximab)
	blokáda receptorové funkce antigenu	IL-5R (benralizumab), 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. Přírozené IgG protilátky se dělí na 4 podtypy lišící se ve struktuře Fc fragmentu (IgG₁₋₄). Fc fragment není sice zodpovědný za specifitu vazby k cílovému antigenu, nicméně významně ovlivňuje jak farmakokinetiku (např. IgG₃ mají výrazně kratší poločas než ostatní podtypy), tak i farmakodynamiku léčiv ve smyslu aktivace různých mechanismů účinku. Podtyp IgG₁ silně aktivuje ADCC i komplement (např. alemtuzumab, trastuzumab...), zatímco IgG₃ aktivuje především komplement. IgG₂ (denosumab, panitumumab) aktivuje komplement a cytotoxickou reakci pouze mírně a IgG₄ (natalizumab) téměř vůbec. IgG₄ protilátky jsou tedy považovány za protizánětlivý izotyp. Dalším specifickým IgG₄ 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 IgG₄ (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 IgG₄ 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. betablokatory 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 eosinofilů)	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)

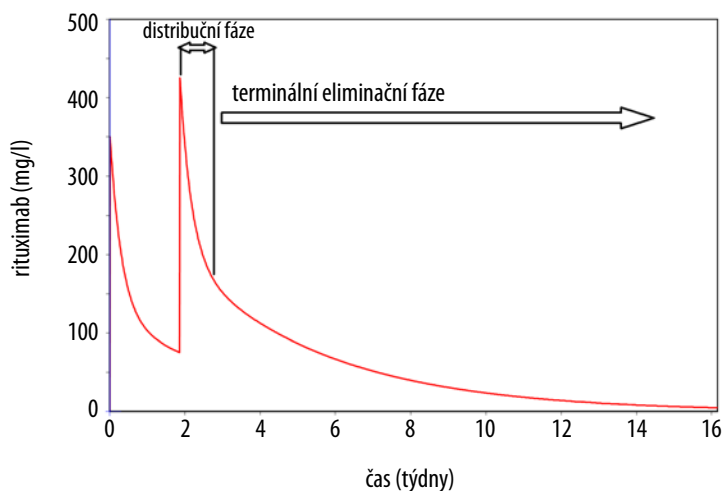
CD – cluster of differentiation, EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor, IL – interleukin, PD-1 – receptor 1 programované buněčné smrti, PD-1L – ligand 1 pro PD-1, TNF – tumor nekrotizující faktor, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

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 IgG₁, IgG₂ a IgG₄. Ilustrativní průběh plazmatických koncentrací po i. v. podání monoklonální protilátky izotypu IgG₁ je na [obrázku 2.5](#). Pro IgG₃ 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 IgG₃ 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 konvekci (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.

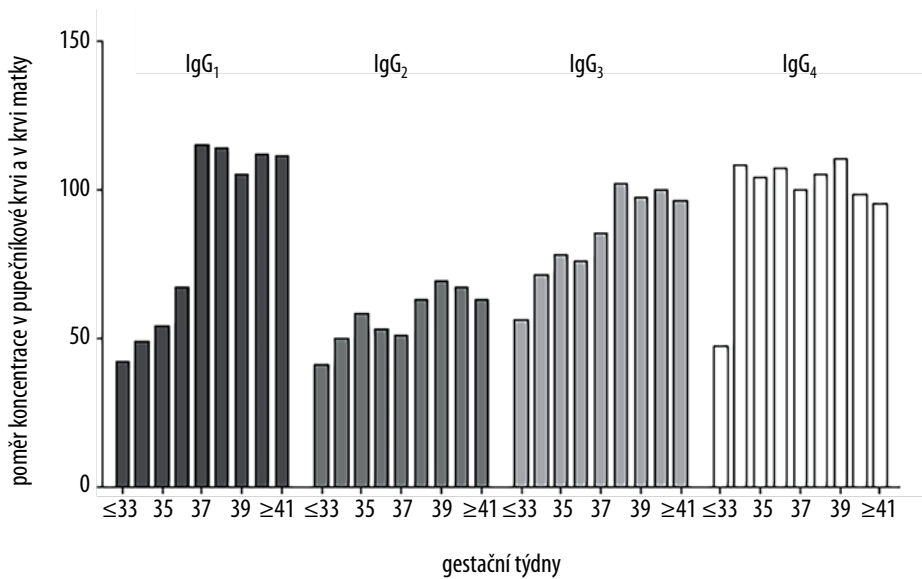
Fenestrované kapiláry a sinusoidy jater, sleziny nebo kostní dřeně umožňují přechod většího množství protilátek, a tím i jejich větší koncentraci v těchto orgánech. Do centrálního nervového systému (CNS) naopak exogenně podané monoklonální protilátky prakticky nepronikají. Proto je v případě potřeby 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 periférii, 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 hematologických 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 IgG₁ (od 37. týdne již koncentrace vyšší než u matky), méně potom u IgG₄ a IgG₃ (dosahují koncentrace podobné jako u matky), nejslaběji je potom transport vyjádřen u IgG₂ (maximálně kolem 60 % koncentrací



Obr. 2.6 Poměr koncentrace protilátek v pupečnickové 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 pupečnickové 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 polyetylglykolovým zbytkem. U novorozenců s malou porodní váhou / nízkým gestačním stářím je snížena efektivita přenosu všech IgG podtypů, nejvíce se to však projevuje u podtypu IgG₁ a IgG₂. Z tohoto důvodu byl pravděpodobně zaznamenán i velice nízký přestup modifikované protilátky IgG₂ ekulizumabu při terapii paroxysmální noční hemoglobinurie v průběhu těhotenství, naproti tomu rituximab (IgG₁) 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 doporučeními 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

Vážení čtenáři, právě jste dočetli ukázkou z knihy Biologická a cílená léčba.
Pokud se Vám ukázka líbila, na našem webu si můžete zakoupit celou knihu.