

Biologická léčba astmatu na konci první čtvrtiny 21. století

Jakub Novosad, Irena Krčmová

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

Bronchiální astma postihuje celosvětově více než 339 milionů lidí, přičemž tradiční léčba dosahuje maximálního úspěchu jen u cca 50–60 % pacientů. Od přelomu 21. století pozorujeme revoluci v astmatologii, spočívající v zavedení precizované medicíny zaměřené jednak na identifikaci patogeneticky kauzálních molekulárních endotypů choroby (type 2-high a type 2-low) pomocí biomarkerů (eozinofily, FeNO, IgE), a dále zavedení cílené biologické léčby monoklonálními protilátkami: omalizumab (anti-IgE), mepolizumab, depemokimab (anti-IL-5), benralizumab (anti-IL-5R), dupilumab (anti-IL-4R) a tezepelumab (anti-TSLP). Biologická léčba těžkého refrakterního astmatu dokáže stabilizovat onemocnění i za situací, kdy konvenční terapie selhávala, redukuje těžké exacerbace a snižuje či dokonce umožňuje vysadit systémovou kortikoterapii. To vše vede ke zlepšení kvality života pacientů. V následujícím textu je shrnuta patogeneze astmatu, mechanismy účinku jednotlivých biologik a jejich klinická aplikace v kontextu precizované terapie.

Klíčová slova: astma, imunopatogeneze, biologická léčba.

Biological treatment of asthma at the end of the first quarter of the 21st century

Bronchial asthma affects more than 339 million people worldwide, with traditional treatment achieving ultimate success in only about 50–60 % of patients. Since the turn of the 21st century, we have been facing a revolution in asthmatology, consisting in the introduction of precision medicine focused on identifying pathogenetically causal molecular endotypes of the disease (type 2-high and type 2-low) using biomarkers (eosinophils, FeNO, IgE) and the introduction of targeted biological treatment with monoclonal antibodies: omalizumab (anti-IgE), mepolizumab, depemokimab (anti-IL-5), benralizumab (anti-IL-5R), dupilumab (anti-IL-4R) and tezepelumab (anti-TSLP). Biological treatment of severe refractory asthma can stabilise the disease even in situations where conventional therapy has failed, reduce severe exacerbations and reduce or even allow the discontinuation of systemic corticosteroid therapy. All of the mentioned factors lead to improved quality of life for patients. The following text summarises the pathogenesis of asthma, the mechanisms of action of individual biologics, and their clinical application in the context of precision therapy.

Key words: asthma, immunopathogenesis, biological treatment.

Krise tradičního modelu léčby astmatu

Od poloviny 20. století pozorujeme exponenciální nárůst nákladů na výzkum a vývoj nových léků a zdravotní péči jako takovou.

Tato v dnešní době představuje již největší položku v rozpočtech většiny ekonomik zemí světa. Není bez zajímavosti, že pravděpodobnost uvedení nově studované substance na trh v podobě klinicky a komerčně dostupného

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr.: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(1):25-33
<https://doi.org/10.36290/far.2026.010>

Článek přijat redakci: 26. 1. 2026

Článek přijat k tisku: 28. 2. 2026

doc. MUDr. Jakub Novosad, Ph.D.

jakub.novosad@fnhk.cz

léčiva nepřekračuje 8 %, přičemž největší počet molekul (až 66 %) selže ve 2. fázi klinických testů. Průměrná doba celého procesu představuje cca 12–15 let, a náklady na vývoj jednoho nového preparátu činí cca 2,87 miliard dolarů. Musíme dále vzít v potaz i skutečnost, že jen asi 3 léčiva z 10 uvedených na trh generují zisk, který náklady spojené s vývojem skutečně pokryje (1).

Ani registrace léku ještě nemusí být konečnou zastávkou. Např. jen v letech 1994–2015 americký úřad FDA (U. S. Food and Drugs Administration) zrušil registraci u 215 léčivých přípravků z důvodů nově se objevivších bezpečnostních rizik a předpokládá se, že např. až 6,6 % akutních nemocničních příjmů ve Velké Británii souvisí s nežádoucími reakcemi na léčbu (1).

Problematická je i obecná účinnost léčby. Odhaduje se, že i správně indikovaná léčba u správně zvoleného pacienta se správně diagnostikovaným onemocněním může mít podle některých zdrojů v průměru jen cca 50 % pravděpodobnost úspěchu. Například u bronchiálního astmatu podle některých zdrojů může léčba naplnit naše očekávání maximálně u cca 60 % nemocných (1, 2) i vzhledem k alarmující nízké adherenci (zpravidla nepřekračující 50 %), a to i u jeho nejtěžších forem (3).

Součtem komplikované diagnostiky a málo efektivní terapie spojené i s nedostatečnou adherencí k léčbě ze strany samotných nemocných zjišťujeme, že u 35–46 % středně těžkých astmatiků s nově nasazenou adekvátní léčbou zůstává onemocnění pod nedostatečnou kontrolou (4). Je zjevné, že tento model péče o nemocné není dlouhodobě udržitelný, viz Tab. 1.

Precizovaná medicína

Odpovědí na otázku enormní nákladnosti zdravotní péče a potřeby zvýšení efektivity léčby chorob je mimo jiné i inovativní přístup k jejich definici, klasifikaci a přísně individu-

alizované terapii, tzv. „precizovaná medicína“ (existuje diskrétní definiční rozdíl mezi „personalizovanou“ a „precizovanou“ léčbou). Precizovaná či přesná medicína je Institutem pro precizovanou medicínu definována jako „cílená a individualizovaná péče o pacienty, která se opírá o jejich specifický genetický profil a lékařskou anamnézu s cílem klasifikovat jednotlivce do subpopulací s rozdílnou vnímavostí k chorobám, jejich prognózou a citlivostí k léčbě. Terapie by pak měla být použita pouze v případech, kdy dosahuje nejvyšší efektivity a bezpečnosti“ (1, 5).

Rozvoj precizované medicíny se nevyhnul ani astmatologii. Skutečné docenění významu a implementace těchto postupů představuje přesnou patogenetickou klasifikaci konkrétní formy choroby (tzv. fenotypizace/endotypizace zánětu bronchiálního astmatu). Je zároveň i nezbytnou podmínkou aktuálně doporučované léčby, zejména biologické (6).

Bronchiální astma, jeho diagnostika, fenotypy a endotypy

Bronchiální astma je velmi heterogenní chronické onemocnění dýchacích cest, které je způsobeno jednak jejich zánětem a jednak tzv. hyperreaktivitou vedoucí k jejich variabilní obstrukci. Klinicky se tyto změny projevují intermitentně či trvale se vyskytujícími potížemi v podobě: 1) dušnosti v průběhu dne či v noci, 2) tísně na prsou, 3) hvízdavého dechu, 4) kašle či 5) omezením tolerance fyzické zátěže (7).

Podle světové zdravotnické organizace (WHO) se jedná o jedno z nejčastějších (a mezi dětmi vůbec nejčastější) nepřenositelných onemocnění. Předpokládá se, že v současné době trpí astmatem více než 339 milionů nemocných (8). Česká republika je díky datům Státního zdravotního ústavu (SZÚ) od 90. let 20. století řazena mezi země s nízkým výskytem alergických onemocnění, včetně astmatu. Poslední analýzy výskytu astmatu

v Moravskoslezském kraji z roku 2015 odhadují prevalenci u dětí ve věku 5–17 let 11,2 % (9). Strážlivým odhadem lze předpokládat, že se v ČR vyskytuje minimálně 500 000 astmatiků.

Jak vyplývá z definice astmatu, jeho diagnostika se opírá o dva základní pilíře, 1) průkaz variabilní obstrukce dýchacích cest a 2) průkaz zánětu v dýchacích cestách se zaměřením na přítomnost specifických známek vypovídajících o jeho povaze. Klíčovou úlohu v tomto směru sehrává funkční vyšetření plic (spirometrie, bronchomotorické testy), kvalitativní vyšetření vydechaného vzduchu (vyšetření frakce NO ve vydechaném vzduchu – FeNO), alergologické vyšetření (anamnéza, kožní prick testy) a dále vyšetření periferní krve (zejména přítomnost eozinofilů, známek atopické reaktivity, tj. celkového a specifického imunoglobulinu E, IgE). Spíše výjimečně dochází ještě k vyšetření cytologie indukovaného sputa.

Samotné stanovení diagnózy je však teprve prvním krokem k definitivnímu popisu biologické povahy onemocnění, který vyžaduje i stanovení jeho tíže a zánětlivého fenotypu (tj. souhrnu klinických charakteristik onemocnění) či endotypu (tj. konkrétních molekulárních a buněčných mechanismů na jejich pozadí). Aktuální česká i mezinárodní doporučení tak definují tři základní subtypy astmatu – eozinofilní alergické, eozinofilní nealergické a non-eozinofilní. Zjednodušeně lze říci, že jejich definice reflektuje imunopatogenezi konkrétní formy zánětu.

V souladu s aktuálním pohledem na základní modely zánětlivé reakce imunitního systému se vžila i další (se jmenovaným dělením plně kompatibilní) klasifikace opírající se o přítomnost známek zánětu typu 2 (zánět, který je charakteristický aktivací pomocných Th2 lymfocytů, ILC2 buněk a eozinofilů): Type 2-high (eozinofilní, často steroid-senzitivní) a Type 2-low (noneozinofilní, zpravidla steroid-rezistentní).

Tab. 1. Krize tradičního modelu léčby astmatu

Vývoj léků je neefektivní a nákladný	Léčba selhává a má svá rizika	Astma zůstává nedostatečně kontrolováno
<ul style="list-style-type: none"> ■ < 8 % pravděpodobnost uvedení na trh studované substance ■ 66 % nových molekul selže ve 2. fázi klinických testů ■ 12–15 let je průměrná doba vývoje ■ ~2,87 miliardy USD náklady na jeden nový preparát ■ jen 3 z 10 léků na trhu generují zisk, který pokryje náklady 	<ul style="list-style-type: none"> ■ průměrná pravděpodobnost úspěchu správně indikované léčby je jen ~50 % ■ u astmatu léčba naplní očekávání maximálně u ~60 % nemocných ■ 6,6 % akutních nemocničních příjmů ve Velké Británii souvisí s nežádoucími reakcemi na léčbu 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 35–46 % středně těžkých astmatiků s nově nasazenou adekvátní léčbou zůstává pod nedostatečnou kontrolou ■ nízká adherence k léčbě (často < 50 %)

Type 2-high endotyp lze dále rozdělit na dominantně alergický (Th2-high – klíčová role Th2 lymfocytů, jimi produkovaných cytokinů IL-4, IL-5 a IL-13 a dále IgE protilátek, zpravidla citlivější na léčbu kortikosteroidy) anebo nealergický subendotyp (ILC2-high – dominantně působící ILC2 buňky a jimi produkované cytokiny IL-5 a IL-13, často méně citlivý na kortikoterapii). Diagnosticky se využívají minimálně 3 základní biomarkery – počet eozinofilů v periferní krvi (marker zejména aktivity IL-5), FeNO (marker zejména IL-13) a konečně alergologické vyšetření + celkové a specifické IgE (marker dominantně IL-4 a dále IL-13) (10).

Oproti detailně popsané imunopatogenezi eozinofilního astmatu (Type 2-high) toho o subtypech non-eozinofilních (Type 2-low) víme mnohem méně. Jako spouštěcí faktory jsou zpravidla podezřívány infekce a poškození dýchacích cest oxidativním stresem. Ve středu řídicích mechanismů stojí zejména pomocné lymfocyty Th1 a Th17 a dále buňky ILC1 a ILC3. Mezi klíčové humorální regulátory se řadí mj. IL-8, interferon γ (IFN γ), IL-17, IL-1 α , granzym B či např. tumor-nekrotizující faktor α - TNF α (11).

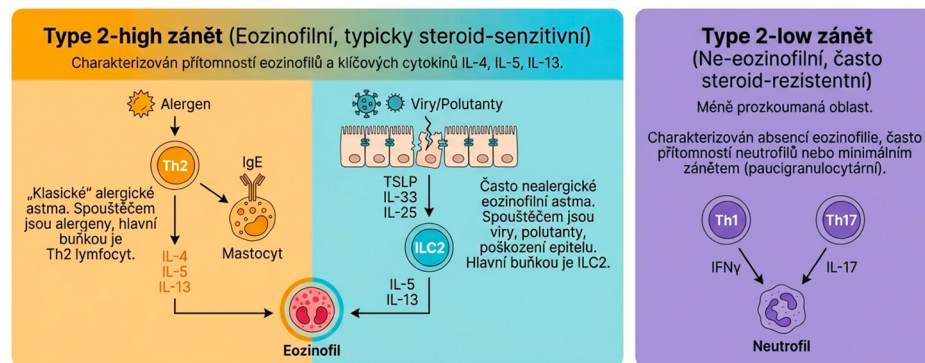
Doplňme dále, že oba imunopatogenní typy značně odlišné fenotypy mají důležitý průsečík, kterým je poškození epitelu a indukce tvorby tzv. alarminů (poplašných molekul informujících imunitní systém o tkáňovém poškození), jako jsou thymický stromální lymfopoetin (TSLP), IL-33 a IL-25. Tohoto faktu využívají léčiva namířená proti těmto molekulám, která díky tomu mohou působit jak u Type 2-high tak Type 2-low astmat (12).

Z časového hlediska lze zánětlivý proces rozdělit na fázi iniciační (poškození epitelu a uvolnění alarminů), aktivační (interakce mezi dendritickými buňkami a naivními T-lymfocyty, popř. přímá aktivace ILC-2 buněk), amplifikační (produkce prozáněťových cytokinů IL-4, IL-5 a IL-13) a konečně fázi efektorovou (aktivace a infiltrace buňkami přirozené imunity, zejména eozinofily a mastocyty a dále produkce IgE protilátek plazmatickými buňkami).

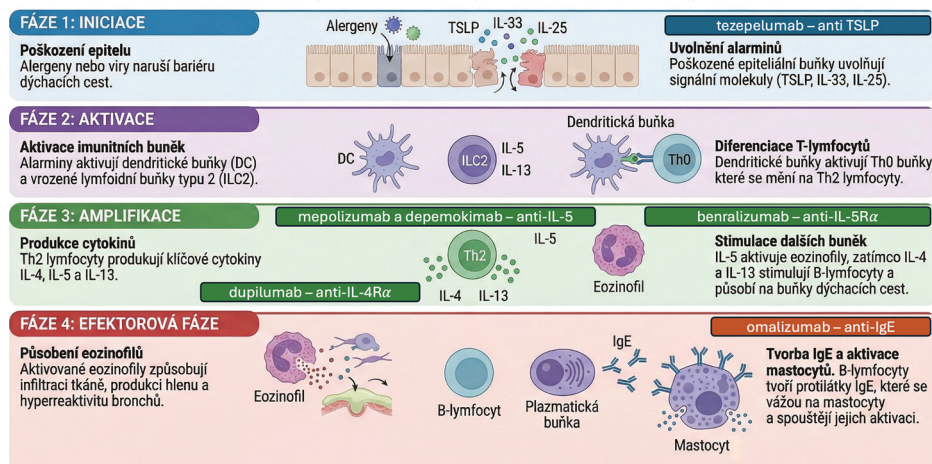
Zapojení cytokinů v patogenezi odlišných zánětlivých fenotypů/endotypů astmatu je znázorněno na obrázku 1, fáze aktivace zánětu jsou schematicky znázorněny na obrázku 2.

Z hlediska tíže onemocnění dělíme na: 1) intermitentní astma, 2) lehké astma, 3)

Obr. 1. Type 2-high a Type 2-low zánětlivý endotyp astmatu



Obr. 2. Imunologická kaskáda Type 2-high endotypu a její ovlivnění léčivy



středně těžké astma, 4) těžké astma a 5) těžké refrakterní astma. Klasifikace se odvíjí zejména od intenzity léčby potřebné na udržení kontroly choroby. Jedním z hlavních klinických projevů těžkého astmatu jsou opakované exacerbace. Exacerbace je definována jako akutní či subakutní zhoršení příznaků nemoci a/nebo plicních funkcí nad rámec běžného kolísání, trvající minimálně dva dny a vyžadující změnu léčby. Pokud je nezbytné nasadit systémovou kortikoterapii na dobu tří a více dnů, pak se exacerbace označuje jako těžká (10). Těžké refrakterní astma je takové astma, které se nedaří udržet pod kontrolou i přes dobrou spolupráci pacienta a maximální konvenční terapii, včetně adekvátní léčby komorbidit.

Předpokládá se, že v našem prostředí se vyskytuje cca 10 % astmatiků, kteří nemají své onemocnění pod kontrolou (toto číslo je ještě relativně nízké při srovnání s výsledky např. ve Velké Británii, kde nedosáhne optimální kontroly cca 35–46 % středně těžkých astmatiků s nově nasazenou adekvátní léčbou (4), respektive 38 % u těžkých forem (13)). Dále byla odhadnuta prevalence

nemocných trpících tou nejtěžší formou astmatu refrakterního ke konvenční léčbě 2,1 % (14). Tito nemocní mají sklon k těžkým exacerbacím s nutností pulzní nebo dokonce kontinuální (≥ 50 dní v předchozím roce) terapie systémovými steroidy (15). Některé analýzy dokládají, že péče o těžké astmatiky zkonsumuje až 60 % všech nákladů na léčbu astmatu (16).

Terapie astmatu byla historicky zaměřena dominantně na ovlivnění průchodnosti dýchacích cest prostřednictvím cholinergních a adrenergických receptorů vegetativního nervového systému, nicméně se zavedením protizánětlivě působících inhalačních kortikosteroidů v 70. letech 20. století se stalo jejich užití naprostým základem u všech tížích astmatu. Jejich hlavní přínos kromě zefektivnění léčby představuje i zásadní redukci rizika nežádoucích účinků systémové kortikoterapie, která i nadále představuje ve strategii léčby astmatu „ultimum refugium“. Zaměření na zánět dýchacích cest je společným jmenovatelem i pro léčbu biologickou, i když její mechanismus je daleko specifitější, než je tomu u glukokortikoidů (7).

Důležitým milníkem v terapeutických strategiích byl rok 2003, kdy bylo americkým úřadem FDA k léčbě astmatu registrováno vůbec první biologikum (molekula omalizumab – anti-IgE). V roce 2015 pak byla tato léčba upřednostněna před dlouhodobou systémovou kortikoterapií (17). Shrňme v úvodu, že hlavní přínos biologické léčby těžkého astmatu, které je refrakterní ke konvenční léčbě, je snížení rizika těžkých exacerbací, snížení spotřeby či dokonce úplné vysazení systémové kortikoterapie a zvýšení kvality života nemocných.

Principy biologické léčby astmatu obecně

Biologická léčba astmatu využívající monoklonální protilátky namířené proti klíčovým signálním či efektorovým molekulám (konkrétně IgE – omalizumab, IL-5 – mepolizumab, benralizumab, depemokimab, IL-4 a IL-13 – dupilumab či TSLP – tezepelumab) ať už cestou přímé inaktivace cytokinu či cestou blokády jeho receptoru s následnou indukci apoptózy terčových buněk) vstoupila do astmatologie na počátku 21. století.

Tradičně byla biologická léčiva definičně dělena na 3 skupiny preparátů: 1) cytokiny, 2) monoklonální protilátky a 3) fúzní proteiny (solubilní receptory pro cytokiny a solubilní buněčné ligandy) (18). Novější a poněkud širší definice řadí do této skupiny jakékoli léčivo, které je přímo produkováno či extrahováno z živých biologických systémů. Mohou to tedy být: 1) deriváty krve a krevní plazmy, 2) vakcíny, 3) toxiny a antitoxiny, 4) terapeutické alergeny, 5) rekombinantní a fúzní proteiny, 6) monoklonální protilátky, 7) geny a genová terapie, 8) buňky a živé tkáně.

Monoklonální protilátky (o kterých bude dále pojednáno) jsou jedním z jejich nejdůležitějších a nejintenzivněji se vyvíjejících reprezentantů, nicméně zejména v terénu atopické reaktivity a alergického astmatu bychom neměli zapomínat ani na klíčovou roli specifické alergenové imunoterapie, která splňuje definici biologické léčby a je jejím autentickým zástupcem. Její využití je navíc typickým příkladem precizované medicíny.

Mezi základní charakteristiky biologických preparátů obecně (na rozdíl od nízkomolekulárních syntetických léčiv) patří jejich

proteinová či glykoproteinová struktura, která je mnohdy jen obtížně definovatelná a je potenciálně imunogenní a alergenní, což je spojeno se specifickým spektrem možných nežádoucích účinků. U biologik je dále významně odlišná farmakokinetika – není možné vstřebávání ze zažívacího traktu, důležitou roli v jejich distribuci sehrává kompartmentalizace lipidovými membránami, a proto musejí být podávány parenterálně (subkutánně či intravenózně). Mají zpravidla i menší distribuční objem s pomalým přestupem do periferních tkání v průběhu cca dvou dnů po podání. Liší se rovněž mechanismy své degradace, která může být ovlivněna glykací proteinů či jejich vazbou na receptory, což prodlužuje jejich biologický poločas (na cca 20 až 60 dnů) (19). U těchto preparátů dále nelze snadno definovat generika, preparáty s identickou specificitou jsou proto označovány jako „biosimilární léčiva“ (20). První biosimilární léčivo již vstoupilo i do léčby astmatu (generická forma omalizumabu – omalizumab-igec) (21, 22).

Dodejme, že WHO aktualizovala nomenklaturu monoklonálních protilátek. Od roku 2022 se pro nově registrovaná léčiva přestala používat dříve univerzální přípona -mab a byla nahrazena čtyřmi novými kategoriemi podle typu protilátky: 1) -tug (unmodified immunoglobulins – monospecifické protilátky s nemodifikovanými konstantními oblastmi), 2) -bart (artificial immunoglobulins – monospecifické protilátky s uměle upravenými aminokyselinami v konstantních oblastech), 3) -mig (multi-specific immunoglobulins – bi-specifické a multi-specifické protilátky bez ohledu na jejich formát nebo tvar) a 4) -ment (immunoglobulin fragments – fragmenty protilátek (např. scFv-Fc), které obsahují alespoň jednu variabilní doménu, ale nejsou kompletními imunoglobuliny). Došlo i k dalším inovacím: 5) konec infixů (vpon) označujících původ – dřívější infixy jako -zu- (humanizovaná) nebo -xi- (chimérická) byly zrušeny, protože moderní technologie činí tyto rozdíly nejednoznačnými a 6) změny v cílových infixech – některé infixy označující cíl léčby byly upraveny pro lepší čitelnost. Důležité je, že léčiva schválená před touto změnou si své původní názvy s koncovkou -mab ponechávají (23).

Blokáda IgE (omalizumab)

Omalizumab (Xolair) je humanizovanou, z rekombinantní DNA odvozenou protilátkou (IgG₁, κ), namířenou proti Fc fragmentu molekul IgE (doména CH3). Navázání omalizumabu na molekulu IgE následně zabrání její vazbě na příslušný vysokoafinní receptor FcεRI, nacházející se zejména na povrchu žírných buněk a bazofilů, čímž inhibuje jejich degranulaci v rámci časné alergické odpovědi. Jeho účinky jsou však daleko komplexnější.

Byl popsán příznivý efekt na redukcii ztlustění subepiteliálního retikulárního vaziva (24). Bez zajímavosti není ani posilující účinek na produkci interferonu α (IFNα), díky němuž zvyšuje protivirovou obranyschopnost a tím snižuje sklon k exacerbacím astmatu indukovaným virovými infekcemi (25).

Metaanalýza sedmi kontrolovaných studií s omalizumabem u bronchiálního astmatu potvrdila klinicky významný efekt léčby těžkého astmatu snížením četnosti exacerbací o 38 % ve srovnání s placebem, a to navzdory snížení celkové dávky inhalačních steroidů. Dále bylo jednoznačně prokázáno, že u pacientů léčených omalizumabem dochází ke snížení četnosti návštěv lékaře, pohotovosti a hospitalizací z důvodu exacerbací (26). Postregistračně byla provedena celá řada pozorování z reálné klinické praxe (tzv. RWE /real-world evidence/ studie), např. studie PERSIST (27), eXperience (28) či sledování v rámci českého registru CAR (Czech Anti-IgE registry). I tyto analýzy potvrdily významný efekt léčby na kvalitu života nemocných (29).

Klinicky důležitá je dále otázka perzistence efektu léčby po jejím přerušení či ukončení (v současné době k tomu dochází jen v případě její inefektivity, intolerance či na výslovnou žádost pacienta). Ukázalo se, že velmi pravděpodobně dochází k pozvolnému relapsu potíží, opětovnému nárůstu spotřeby terapie a snížení kontroly astmatu, které je doprovázeno vzestupem volného IgE a exprese FcεRI (30), nicméně některé účinky jsou patrné ještě jeden rok po vysazení (31).

Omalizumab je účinný i u chronické idiopatické kopřivky rezistentní na léčbu antihistaminiky (32) (pro tuto indikaci byl omalizumab registrován v roce 2014) a dále u paci-

entů s chronickou rhinosinuitidou s nosními polypy (CRSwNP – registrován v roce 2020). V současné době jsou intenzivně studovány potenciální benefity pro pacienty s potravinovou alergií (33) (v USA již registrováno od roku 2024). Dodejme, že léčivo není indikováno k léčbě akutních stavů.

Léčbu alergického astmatu omalizumabem lze zahájit u pacientů starších 6 let, pokud onemocnění není pod kontrolou i přes intenzivní kombinovanou léčbu inhalačními steroidy a dlouhodobě působícími beta-mimetiky a má sklon k těžkým exacerbacím (minimálně dvě za posledních 12 měsíců). Alergologickým vyšetřením musí být dále prokázána klinicky relevantní senzibilizace na minimálně jeden celoroční alergen (např. roztoči či plísňe) a hladina celkového IgE v rozmezí 30–1 500 IU/ml u dětí ve věku 6–11 let, u starších pacientů v rozmezí 30–700 IU/ml. SÚKL a plátcí zdravotní péče dále schválili úhradu terapie i v indikaci chronické spontánní urtikárie pro nemocné nad 12 let věku (www.sukl.cz).

Blokáda IL-5 a inhibice eozinofilů (mepolizumab, depemokimab, reslizumab a benralizumab)

Mepolizumab (Nucala) je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG₁, κ) proti IL-5, hlavnímu růstovému faktoru eozinofilů. První studie u pacientů s astmatem na počátku 21. století překvapivě neprokázaly očekávaný klinický efekt i přes přesvědčení o kauzální roli eozinofilů v patogenezi astmatu. Trvalo pak dalších téměř 10 let, než bylo objasněno, že nepodkročitelnou podmínkou příznivého účinku je přítomnost známek aktivního eozinofilního zánětu. Jednalo se tak o jeden z prvních důkazů nezbytnosti fenotypizace zánětu před rozhodnutím o zahájení cílené terapie (34).

Nově vytvořený rámec výběru vhodných pacientů pro léčbu byl aplikován v registračních studiích fáze III – DREAM (i. v. mepolizumab u pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem definovaným zvýšeným počtem eozinofilů ve sputu, $\geq 3\%$) (35) a MENSA (i. v. mepolizumab vs. s. c. mepolizumab u pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem definovaným zvýšeným počtem eozinofilů v periferní krvi $\geq 150/\mu\text{l}$, nebo minimálně 1× za předchozí rok $\geq 300/\mu\text{l}$) (36). Tyto studie byly zaměřeny na četnost

těžkých exacerbací astmatu. Následující studie SIRIUS (37) zkoumala šetřící účinek na léčbu steroidy a konečně studie MUSCA (38) analyzovala kvalitu života pacientů ve vztahu k jejich zdravotnímu stavu rovněž u pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem definovaným zvýšeným počtem eozinofilů v periferní krvi.

Ukázalo se rovněž, že u těžkých eozinofilních astmatiků léčených mepolizumabem dochází k redukci příznaků chronické rhinosinuitidy s nosními polypy (CRSwNP). Tato pozorování byla následně cíleně studována i v této indikaci (studie fáze III – SYNAPSE (Study in NAsal Polyps patients to assess the Safety and Efficacy of mepolizumab)) a výsledky potvrdily, že mepolizumab snižuje počet chirurgických zákroků, nutnost užití systémových kortikosteroidů a zlepšuje příznaky spolu s významnou redukcí počtu eozinofilů v krvi (39).

Vedle onemocnění postihujících primárně horní a dolní cesty dýchací (astma a CRSwNP), byl potvrzen účinek u hypereozinofilního syndromu bez průkazu mutace FIP1L1/PDGFR (40). Podobně byl demonstrován efekt léčby i u nemocných trpících eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou (EGPA) (41–43). To umožnilo registrovat v roce 2021 a 2022 mepolizumab i pro tyto závažné diagnózy. Recentně byl mepolizumab registrován i pro nemocné trpící chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).

Od roku 2018 byla schválena úhrada preparátu u pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem, její definice byla v následujících letech inovována do současné podoby – mepolizumab je hrazen v léčbě dospělých pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem, kteří dodržují zákaz kouření, mají v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby dokumentováno a) nejméně 300 eozinofilů/ μl periferní krve a mají dokumentované nejméně 2 těžké exacerbace astmatu v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a přidání udržovací léčby nebo b) nejméně 150 eozinofilů/ μl periferní krve a užívají perorální kortikosteroidy v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednisonu denně po dobu alespoň 6 měsíců před zahájením léčby (www.sukl.cz). Úhradové podmínky pro

léčbu CRSwNP, HES, EGPA a CHOPN nebyly doposud stanoveny.

Recentně byla vyvinuta i další monoklonální protilátka namířená proti IL-5, nicméně s vyšší afinitou a pomalejší disociací pomocí úpravy Fc fragmentu – depemokimab (IgG₁, κ, preparát Exdensur). Díky uvedené modifikaci vykazuje molekula depemokimab vyšší afinitu receptoru FcRn (neonatální receptor Fc fragmentu), což prodlužuje jeho biologický poločas až na 53 dní (2–3× delší než u mepolizumabu) a umožňuje tak dávkování 1× za 26 týdnů (44). Preparát již prokázal svou účinnost u nemocných s eozinofilním astmatem ve studiích fáze III SWIFT 1 a 2 (došlo k redukci četnosti exacerbací o 48–58%) a jeho registrace v této indikaci již proběhla v USA, Velké Británii a Japonsku, v EU je jen otázkou času (EMA již vydala souhlasné stanovisko, předpokládaná registrace spolu s diagnózou CRSwNP bude v prvním čtvrtletí 2026) (45–47).

Připomeňme, že v České republice je registrován a formálně má i stanoveny podmínky úhrady reslizumab (preparát Cinquaero), nicméně jeho distribuce je pozastavena a je tudíž nedostupný. Reslizumab (SCH55700) je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG₄, κ) namířená podobně jako mepolizumab proti lidskému interleukinu-5 (IL-5) a má i stejný mechanismus účinku. Reslizumab byl registrován u pacientů s eozinofilním fenotypem bronchiálního astmatu jak v Americe (FDA) tak v Evropě (EMA) v roce 2016. Podmínky úhrady byly velmi podobné stanoveným kritériím pro úhradu léčby mepolizumabem s rozdílem vyšší požadované hladiny eozinofilů v periferní krvi, která musí být minimálně 400 buněk v μl (www.sukl.cz).

Poslední molekulou, namířenou proti eozinofilům prostřednictvím signalizace IL-5 je benralizumab (humanizovaná, afukosylovaná, monoklonální protilátka IgG₁, κ, Fasenna). Jeho účinek je ale odlišný. Na rozdíl od mepolizumabu a depemokimabu váže s vysokou afinitou a specificitou alfa podjednotku receptoru pro IL-5 (IL-5R α), čímž zabráni vazbě IL-5 a přenosu signálu do nitra buňky a zároveň indukuje smrt eozinofilu apoptózou (mechanismem buňkami zprostředkované cytotoxicity závislé na protilátkách – ADCC) (48). Spojením obou účinků je docíleno velmi rychle deplece eozinofilů a eozinofilních prekurzorů již do 24

hodin po prvním podání léčiva, a to jak v dýchacích cestách, tak v periferní krvi a kostní dřeni (49). Apoptotická smrt eozinofilů navíc díky svému regulovanému průběhu zabraňuje neřízenému uvolnění cytotoxického obsahu specifických granulí (50).

Ve třech registračních studiích fáze III byla sledována účinnost benralizumabu (SIROCCO (51) a CALIMA (52)) u nemocných s těžkým eozinofilním astmatem. Pro zařazení pacientů překvapivě nebyla podmínkou žádná prahová hodnota počtu eozinofilů v periferní krvi, nicméně vyšší vstupní hodnoty (≥ 300 eozinofilů/ μl) byly v rámci post-hoc analýzy identifikovány jako prediktor lepší odpovědi na léčbu (53). Navíc bylo u pacientů s počty eozinofilů ≥ 300 eozinofilů/ μl zaznamenáno i významné zlepšení plicních funkcí (54). Dále bylo prokázáno, že u astmatiků, jejichž vstupní hodnoty eozinofilů nedosahovaly 300/ μl , byl výraznější účinek na redukci exacerbací jednak v případě jejich současné trvalé léčby orálními steroidy, při přítomnosti nazálních polypů, popř. pokud měli sníženou usilovnou dechovou kapacitu (FVC) $< 65\%$ (55).

V rámci další studie ZONDA (56) byli sledováni pacienti s kortikodependentním astmatem (ekvipotentní dávka 8 až 40 mg prednisonu denně; medián 10 mg) společně s vysokými dávkami IKS a LABA a dále měli v posledních 12 měsících v krvi ≥ 150 eozinofilů/ μl a zároveň v anamnéze alespoň jednu exacerbaci. Studie prokázala, že benralizumab umožnil redukovat dávku orálních kortikoidů v mediánu o 75%. Ve všech výše zmiňovaných studiích byly navíc pečlivě monitorovány i nežádoucí účinky spojené s terapií benralizumabem, tyto byly srovnatelné s placebem (57).

Na registrační studie navázala řada dalších postmarketingových sledování zaměřených jak na efektivitu léčby, tak na její bezpečnost. Studie SIROCCO, CALIMA a ZONDA byly extendovány studií BORA a následně studií MELTEMI (maximální doba léčby byla 242 týdnů) (58, 59) (pozn.: studie MELTEMI byla pokračovací extenzí studie BORA). Všechny přinesly pozitivní výsledky.

Benralizumab byl registrován americkou FDA v listopadu 2017, v Evropě a České republice pak na počátku roku 2018. Pro použití preparátu benralizumab jsou v České republice schváleny podmínky úhrady pro

dospělé pacienty identické s podmínkami pro mepolizumab. Nověji byla molekula benralizumab registrována i v indikaci EGPA, zatím bez stanovení podmínek úhrady (60).

Blokáda IL-4 a IL-13 (dupilumab)

Dupilumab je plně humánní monoklonální protilátka (IgG₄, κ) namířená proti alfa řetězci receptoru pro IL-4 (IL-4R α , společný řetězec vyskytující se v receptorech pro IL-4 a IL-13). Svou vazbou inhibuje signalizaci dvou cytokinů, IL-4 a IL-13. Dupilumab v průběhu klinického zkoušení prokázal významný účinek jak u pacientů s perzistujícím astmatem s elevací eozinofilů nad 300/ μl (studie fáze IIa) (61), tak u nemocných se středně těžkým, těžkým i steroid-dependentním bronchiálním astmatem (studie fáze III) (62, 63), a to překvapivě i u těch, kteří měli počty eozinofilů v periferní krvi relativně nízké ($< 300/\mu\text{l}$, studie fáze IIb) (64), a dále u pacientů s celoroční alergickou rýmou s přidruženým bronchiálním astmatem (post hoc analýza dat studie fáze IIb) (65).

V Evropské unii a potažmo i v České republice mu byla přidělena v roce 2017 registrace nejprve v indikaci atopická dermatitida (od 6 měsíců věku, úhrada od 6 let), která se opírala o výsledky registračních studií fáze III SOLO 1, SOLO 2 (66) a CHRONOS (67). S ohledem na množství povzbudivých výsledků vycházejících ze studií fáze 2a (61) a 2b (64) a dále z registračních studií programu Liberty Asthma QUEST (studie zaměřená na průkaz efektu léčby na hodnoty FEV₁ a frekvenci těžkých exacerbací u pacientů s perzistujícím astmatem) (63, 68) a Liberty asthma VENTURE (steroid-šetřící efekt dupilumabu u pacientů se steroid-dependentním astmatem) (62) byla Evropskou lékovou agenturou (EMA) v roce 2019 registrace rozšířena i pro indikaci těžké refrakterní bronchiální astma se zánětem typu 2 (u americké FDA k tomu došlo již v říjnu roku 2018).

V roce 2019 byla molekula dupilumab registrována dále pro léčbu chronické rhinosinuitidy s nosními polypy (CRSwNP u dospělých pacientů), které se nedaří uvést pod kontrolu i přes léčbu intranazálními steroidy a/nebo chirurgický zákrok (studie LIBERTY NP SINUS-24 a LIBERTY NP SINUS-52 (69)). Americká agentura FDA a evropská EMA registrovala v roce 2022 tento preparát i pro dospělé nemocné trpící prurigo nodularis

(70) a dále na počátku roku 2023 pro léčbu eozinofilní ezofagitidy u dospělých a dětí od 12 let věku (71). Recentně byla molekula dupilumab registrována i pro chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a chronickou spontánní urtikou (CSU). V současnosti jsou v České republice platné podmínky úhrady pro nemocné trpící bronchiálním astmatem od 12 let věku, pro nemocné s atopickou dermatitidou od 6 let věku a dále dospělé pacienty s CRSwNP (Úhrada léčby pro astma vyžaduje nejméně 300 eozinofilů/ μl periferní krve nebo FeNO rovno nebo nad 25 ppb (particles per billion) a dokumentované nejméně 2 těžké exacerbace astmatu v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby nebo nejméně 150 eozinofilů/ μl periferní krve nebo FeNO rovno nebo nad 25 ppb a v obou případech užívají perorální kortikosteroidy v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednisonu denně po dobu alespoň 6 měsíců před zahájením léčby).

Blokáda TSLP (tezepelumab)

Tezepelumab je plně lidská monoklonální protilátka (IgG₂, λ) namířená proti alarminu – thymickému stromálnímu lymfopoetinu (TSLP). Vazbou na TSLP brání jeho interakci se specifickým receptorem (72). Tento cytokin je za normálních okolností produkován převážně epitelálními buňkami a fibroblasty, ale i žírnými buňkami, makrofágy a endotelálními buňkami. Stimuluje (zvláště v kooperaci s IL-25) prostřednictvím receptorů na T-lymfocytech mimo jiné diferenciaci naivních forem Th0 směrem k Th2 buňkám, čímž významně modifikuje zánětlivou reakci v postižené tkáni (73), včetně dýchacích cest u bronchiálního astmatu (74).

V průběhu roku 2021 byly publikovány výsledky rozsáhlé studie fáze III (NAVIGATOR), která podobně jako předchozí studie prokázala vysokou účinnost a bezpečnost tezepelumabu, a to i u nemocných se vstupními hodnotami eozinofilů pod 150 buněk/ μl (75). Dostupná data proto podporují myšlenku, že tezepelumab jako první molekula na trhu může pozitivně ovlivnit i nemocné s Type 2-low typem astmatu.

Schopnost tezepelumabu redukovat udržovací dávky kortikosteroidů u steroid-dependentního astmatu hodnotila další klinická

studie fáze III – SOURCE. Primárním cílem byla kategorizovaná procentuální redukce dávek orálních kortikosteroidů během 48 týdnů léčby při zachované kontrole astmatu ve srovnání s placebem (76). Primární cíl však naneštěstí nebyl statisticky dosažen, přestože tezepelumab umožnil redukovat dávky až o 100%, což bylo vysvětlováno skutečností, že placebová větve v uvedené studii dosahovala významnějšího efektu ve srovnání s analogickými studiemi s jinými preparáty (77). Kortikoid-šetřící efekt byl však definitivně prokázán až v následující studii fáze IIIb – WAYFINDER (78). Nemocní rekrutovaní ve studiích SOURCE a NAVIGATOR byli v rámci extenze dále sledováni v klinické studii DESTINATION zaměřené

na dlouhodobý efekt a bezpečnost tezepelumabu (79).

V roce 2021 byl tezepelumab registrován pro léčbu dospělých nemocných s těžkým astmatem americkou FDA a o rok později i evropskou EMA. V roce 2025 dále byla schválena další indikace – CRSwNP (jako přídatná léčba u nemocných, u kterých léčba systémovými kortikosteroidy a/nebo chirurgický zákrok neposkytují dostatečnou kontrolu onemocnění). Podmínky úhrady pro léčbu astmatu se shodují s podmínkami pro úhradu léčby dupilumabem.

Charakteristiky monoklonálních protilátek registrovaných pro léčbu astmatu shrnuje Tab. 2.

Další možnosti biologické léčby astmatu ve vývoji

Kromě úspěšně registrovaných preparátů, které jsou namířeny proti aktivitě IgE, IL-5, IL-4/IL-13 a TSLP, probíhá intenzivní vývoj dalších léčebných modalit, jejichž mechanismem účinku je modifikace funkce dalších terčovými informačních molekul.

Jako velmi perspektivní se jevila možnost ovlivnění působení i dalších alarminů, zejména IL-33, jehož aktivita může být rovněž asociována mj. i s Type 2-low zánětlivým fenotypem.

První klinicky využitá monoklonální protilátka namířená proti IL-33 byl etokimab. Kromě indikace bronchiálního astmatu byl testován

Tab. 2. Biologika pro léčbu astmatu

Charakteristika/molekula	Omalizumab	Mepolizumab	Depemokimab	Benralizumab	Dupilumab	Tezepelumab	
Název	Xolair	Nucala	Exdensur	Fasenra	Dupixent	Tezspire	
Mechanismus účinku	anti IgE	anti IL-5	anti IL-5	anti IL-5Ra	anti IL-4Ra	anti TSLP	
Imunoglobulin	IgG1 kappa, humanizovaný	IgG1 kappa, humanizovaný	IgG1 kappa, humanizovaný	IgG1 kappa, humanizovaný	IgG4 kappa, lidský	IgG2 lambda, lidský	
Indikace	těžké perzistující alergické astma (≥ 6 let)	těžké refrakterní eozinofilní astma (≥ 6 let)	těžké type 2-high astma (≥ 12 let)	těžké eozinofilní astma (≥ 18 let)	těžké type 2-high astma (≥ 6 let SPC, úhrada ≥ 12 let)	těžké astma (≥ 12 let)	
Indikace mimo astma (zvýrazněné indikace se stanovenými podmínkami úhrady)	chronická spontánní urtika (CSU) (≥ 12 let) CRSwNP (≥ 18 let)	EGPA (≥ 6 let) HES, CRSwNP (≥ 18 let) CHOPN (≥ 18 let)	CRSwNP (≥ 18 let)	EGPA (≥ 18 let)	Atopická dermatitida (≥ 6 měsíců SPC, úhrada ≥ 6 let), CRSwNP (≥ 18 let) eozinofilní ezofagitida (≥ 12 let) prurigo nodularis (≥ 18 let) CHOPN (≥ 18 let) CSU (≥ 12 let)	CRSwNP (≥ 18 let)	
Aplikace	1x za 2–4 týdny, s.c.	1x za 4 týdny, s.c.	1x za 26 týdnů	první 3 dávky à 4 týdny, poté à 8 týdnů	1x za 2 týdny, s.c.	1x za 4 týdny, s.c.	
Samoaplikace	ano	ano	–	ano	ano	ano	
Dávka	dle IgE a hmotnosti (AB a CRSwNP); 300 mg/4 týdny (CIU)	100 mg (300 mg EGPA/HES)	100 mg	30 mg	400/600 mg v úvodu, poté 200/300 mg (AB, AD) 300 mg/2 týdny (CRSwNP)	210 mg	
Studie	podmínky eozinofily	bez omezení	iniciálně ≥ 150/μl, ≥ 300/μl za 12 měsíců	iniciálně ≥ 150/μl, ≥ 300/μl za 12 měsíců	bez omezení vstupně, post-hoc ≥ 300/μl	bez omezení vstupně, post-hoc ≥ 300/μl	bez omezení vstupně, post-hoc ≥ 300/μl
	podmínky exacerbace	≥ 2 těžké	≥ 2 těžké	≥ 2 těžké	≥ 2 těžké	≥ 1 těžká	≥ 2 těžké
	podmínky alergie, celkové IgE	IgE 30–1500 IU/ml, senzibil. na peren. alergen	bez omezení	bez omezení	bez omezení	bez omezení	bez omezení
	podmínky FeNO	bez omezení	bez omezení	bez omezení	bez omezení	bez omezení vstupně, post-hoc ≥ 25 ppb	bez omezení, post-hoc ≥ 25 ppb
Praxe	věk	≥ 6 let AB, ≥ 12 let CIU, ≥ 18 let CRSwNP	≥ 6 let AB a EGPA, ≥ 18 let HES a CRSwNP	≥ 12 let AB, ≥ 18 let CRSwNP	≥ 18 let (USA ≥ 12 let)	≥ 6 let AD, ≥ 6 let AB, ≥ 12 let EoE, ≥ 18 let CRSwNP a PN	≥ 12 let AB
	podmínky úhrady (astma)	≥ 2 těžké exacerbace nebo léčba SKS senzibilizace na celoroční alergen IgE 30–1500 IU/ml (> 6 let), 30–700 IU/ml (> 12 let)	eozinofily ≥ 300 (150)/μl za 12 měsíců ≥ 2 těžké exacerbace nebo léčba SKS ≥ 5 mg prednisonu	nebyly stanoveny	eozinofily ≥ 300 (150)/μl za 12 měsíců ≥ 2 těžké exacerbace nebo léčba SKS ≥ 5 mg prednisonu	eozinofily ≥ 300 (150)/μl za 12 měsíců NEBO FeNO ≥ 25 ppb ≥ 2 těžké exacerbace nebo léčba SKS ≥ 5 mg prednisonu	eozinofily ≥ 300 (150)/μl za 12 měsíců NEBO FeNO ≥ 25 ppb ≥ 2 těžké exacerbace nebo léčba SKS ≥ 5 mg prednisonu

i u nemocných s chronickou rhinosinuitidou s nosními polypy a dále u nemocných trpících atopickou dermatitidou. Studie však bohužel nepřinesly očekávané výsledky a jejich další vývoj je t. č. pozastavený.

Perspektivnější se jeví molekuly astegolimab (anti ST2, receptor pro IL-33), itepekimab a tozorakimab (anti IL-33). První jmenovaná molekula – astegolimab úspěšně ukončila druhou fázi klinického zkoušení, kde prokázala schopnost redukovat četnost těžkých exacerbací o 27–41,9% (v závislosti na dávce). Podobně jako tomu bylo ve studiích s tezepelumabem, i účinek astegolimabu se zdá být nezávislý na vstupních počtech eozinofilů (80). I přes některé slibné závěry byl však vývoj preparátu u bronchiálního astmatu (podobně jako tomu bylo u etokimabu) zastaven.

Itepekimab byl klinicky testován v rámci kontrolované studie fáze II trvající 32 týdnů a hodnotící četnost událostí indukujících ztrátu kontroly středně těžkého až těžkého astmatu. Skutečně zajímavým výstupem uvedené studie je však navíc přímé srovnání itepekimabu s dupilumabem (OR = 0,33) a dále s kombinací itepekimab + dupilumab (OR = 0,52, p = 0,07) (celkem 4 větve rozdělené v poměru 1 : 1 : 1 : 1). Jedná se tak v tomto ohledu o první klinickou studii nabízející jak přímou komparaci dvou preparátů u astmatu,

tak konkrétní data o efektu jejich kombinace. V tomto případě se však ukázalo, že kombinovaná terapie biologiky nepřináší ve srovnání s monoterapií žádný přídatný benefit (81). Další vývoj itepekimabu u astmatu byl bohužel rovněž ukončen, pokračuje však v indikaci chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), CRSwNP a CRSsNP.

Poslední ze jmenovaných – tozorakimab byl recentně zkoušen u nemocných s astmatem (82), nicméně nebyl dosažen primární cíl studie a jeho další vývoj v této indikaci je rovněž ohrožen. Pokračuje však velmi úspěšně u pacientů s CHOPN.

Souhrnně je zapojení biologik do kaskády dějů zánětu typu 2 (Type 2-high) na obrázku 2.

Závěr

Poznání mechanistických principů imunopatogeneze bronchiálního astmatu a zavedení monoklonálních protilátek do klinické medicíny přineslo mimořádně účinnou možnost zasáhnout do samého jádra příčinných patologických procesů a ovlivnit tak zcela bezprecedentním způsobem jeho průběh a prognózu. Klinická astmatologie tím získala unikátní nástroje, které kromě zefektivnění léčby zásadně snížily i její toxicitu, zejména díky možnosti redukovat kumulativní dávky systémových kortiko-

steroidů. Vyšší finanční náročnost léčby nás však nutí k racionálnímu rozhodování a hledání nákladové efektivity.

Klinické studie s monoklonálními protilátkami namířenými proti důležitým signálním uzlům ukázaly, jak fundamentální podmínkou je správná identifikace a klasifikace závažných endotypů a klinických fenotypů pro predikci účinnosti zvolené léčby a samozřejmě dosaženou kvalitou života samotných pacientů. I přes velmi progresivní přístup však nadále čelíme značné redundanci v indikačních schématech vedoucí k častým situacím, kdy jsme nuceni buď volit z více alternativních strategií, nebo naopak nemáme možnost zahájit biologickou léčbu žádnou. Užitečnou pomocí nám mohou být další klinické parametry choroby, jako její průběh v čase, anamnestická data, historické laboratorní nálezy, přítomnost komorbidit (které mohou být s výhodou biologickou léčbou rovněž ovlivněny), preference pacienta a konečně i klinická zkušenost. I přes úspěchy, kterých se nám podařilo dosáhnout (významně se např. snížila úmrtnost na astma, invalidizace pacientů či klinické komplikace spojené s dlouhodobou systémovou kortikoterapií, dosahujeme i lepší kontroly astmatu celkově), nadále existují nemalé rezervy, jak naši práci učinit snazší, intuitivnější a produktivnější.

LITERATURA

- Kiernan UA, Naylor S. Precision medicine drugs: Pleonasm or reality? *Drug Discov World*. 2018;19:9-16.
- Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med*. 2001;7:201-204.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343-373.
- Buhl R, Heaney LG, Loeffroth E, et al. One-year follow up of asthmatic patients newly initiated on treatment with medium- or high-dose inhaled corticosteroid-long-acting β_2 -agonist in UK primary care settings. *Respir Med*. 2020;162:105859.
- Naylor S. What's in a Name? The Evolution of "P-Medicine." *J Precision Med*. 2015;2:15-29.
- Li X. Hot Topic: Precision Medicine for Asthma—Has the Time Come? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19:1-4.
- GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA 2025 update) [Internet]. GINA; 2025. Available from: <https://ginasthma.org>.
- Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma. *Lancet*. 2018;391:783-800.
- Astma a alergie. Astma a alergie [Internet]. SZÚ; 2020 Sep 1. Available from: <http://www.szu.cz/tema/prevence/astma-a-alergie>.
- Teřil M, Čáp P, Dvořáková R, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. 1st ed. Geum; 2015.
- Östling J, van Geest M, Schofield JPR, et al. IL-17-high asthma with features of a psoriasis immunophenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144:1198-1213.

- Wang J, Liang Y, Wu L, et al. Crosstalk between airway epithelial cells and mast cells in airway inflammation. *Respir Res*. 2025;26:310.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:836-844.
- Teřil M, Pohunek P, Kuhn M, et al. Four seasons of Czech asthma study: asthma characteristics and management reality in the Czech Republic. *J Asthma*. 2020;57:898-910.
- Teřil M, Sedlák V, Krčmová I. Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu. 1. Česká Lípa: Geum; 2023.
- Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*. 2010;17:74-80.
- Novosad J, Krčmová I. Evolution of our view on the IgE molecule role in bronchial asthma and the clinical effect of its modulation by omalizumab: Where do we stand today? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2020;34:1-15.
- Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy*. 2006;61:912-920.
- Whiteside PA. Biotechnology medicinal products: Back to basics. *Regul Rapporteur*. 2011;8:4-5.
- European Commission. A Consensus Information Document: What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products. 2013.
- Maurer M, Saini SS, McLendon K, et al. Pharmacokinetic equivalence of CT-P39 and reference omalizumab in healthy

- individuals: A randomised, double-blind, parallel-group, Phase 1 trial. *Clin Transl Allergy*. 2022;12:e12204.
- Saini SS, Maurer M, Dytyatkovskaya Y, et al. CT-P39 Compared With Reference Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria: Results From a Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study. *Allergy*. 2025;80:2167-2177.
- Guimaraes Koch SS, Thorpe R, Kawasaki N, et al. International nonproprietary names for monoclonal antibodies: an evolving nomenclature system. *MAbs*. 2022;14:1-9.
- Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. 2012;83:520-528.
- Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1476-1485.
- Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005;60:302-308.
- Brusselle G, Michils A, Louis R, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*. 2009;103:1633-1642.
- Kirchnerová OR, Valena T, Novosad J, et al. Real-world effectiveness and safety of omalizumab in patients with uncontrolled severe allergic asthma from the Czech Republic. *Adv Dermatol Allergol*. 2019;36:34-43.

29. Bystroň J. Účinnost léčby anti-IgE monoklonální protilátkou nejen u těžkého alergického astmatu (problémy, skutečnost, naděje). *Alergie*. 2011;13:264-267.
30. Ledford D, Busse WW, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:162-169.
31. Krčmová I, Novosad J, Malá E, et al. Small, prospective, observational, pilot study in severe asthmatic patients after omalizumab treatment discontinuation. *Clin Ther*. 2018;40:1942-1953.
32. Labrador-Horrillo M, Ferrer M. Profile of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:4909-4915.
33. Wood RA, Togias A, Sicherer SH, et al. Omalizumab for the Treatment of Multiple Food Allergies. *N Engl J Med*. 2024;390:889-99.
34. Wenzel SE. Eosinophils in Asthma — Closing the Loop or Opening the Door? *N Engl J Med*. 2009;360:1026-1028.
35. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:651-659.
36. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198-1207.
37. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1189-1197.
38. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:390-400.
39. Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1141-1153.
40. Roufosse F, Kahn J-E, Rothenberg ME, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:1397-1405.
41. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1921-1932.
42. Moiseev S, Zagvozdina E, Kazarina V, et al. Mepolizumab in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144:621.
43. Bettiol A, Urban ML, Dagna L, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:295-306.
44. Orecchia M, Welbeck K, Dexter J, et al. Generation and preclinical assessment of depemokimab, an enhanced IL-5 antagonist monoclonal antibody. *Heliyon*. 2026;12:e44247.
45. Singh D, Fuhr R, Bird NP, et al. A Phase 1 study of the long-acting anti-IL-5 monoclonal antibody GSK3511294 in patients with asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88:702-712.
46. Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, et al. Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med*. 2024;391:2337-2349.
47. Nolasco S, Crimi C. Depemokimab, the first ultra-long-acting anti-IL-5 monoclonal antibody for severe eosinophilic asthma. *Med*. 2024;5:1452-1455.
48. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor α mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:1344-1353.
49. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1086-1096.
50. Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med*. 2015;33:14-20.
51. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115-2127.
52. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128-2141.
53. Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, et al. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:1605-1613.
54. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*. 2018;6:51-64.
55. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J*. 2018;52:1800936.
56. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376:2448-2458.
57. Pelaia C, Vatrella A, Bruni A, et al. Benralizumab in the treatment of severe asthma: Design, development and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:619-628.
58. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:46-59.
59. Bourdin A, Chupp G, Jackson DJ, et al. MELTEMI and COLUMBA: 5-Year Comparative Safety Analysis of Benralizumab and Mepolizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12:2074-2083.e4.
60. Mattioli I, Urban ML, Padoan R, et al. Mepolizumab versus benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): A European real-life retrospective comparative study. *J Autoimmun*. 2025;153:103398.
61. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *N Engl J Med*. 2013;368:2455-2466.
62. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2475-2485.
63. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2486-2496.
64. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388:31-44.
65. Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:171-177.
66. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:2335-2348.
67. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:2287-2303.
68. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther*. 2018;35:737-748.
69. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394:1638-1650.
70. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat Med*. 2023;29:1180-1190.
71. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2022;387:2317-2330.
72. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet L-P, et al. Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses. *N Engl J Med*. 2014;370:2102-2110.
73. Takai T. TSLP Expression: Cellular Sources, Triggers, and Regulatory Mechanisms. *Allergol Int*. 2012;61:3-17.
74. Dahlén S-E. TSLP in Asthma — A New Kid on the Block? *N Engl J Med*. 2014;370(22):2144-2445.
75. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021;384:1800-1809.
76. Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, et al. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Respir Res*. 2020;21:1-10.
77. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2022;10:650-660.
78. Jackson DJ, Lugogo NL, Gurnell M, et al. Oral corticosteroid reduction and discontinuation in adults with corticosteroid-dependent, severe, uncontrolled asthma treated with tezepelumab (WAYFINDER): a multicentre, single-arm, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2026;14:129-140.
79. Menzies-Gow A, Ponnarambil S, Downie J, et al. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res*. 2020;21:1-10.
80. Kelsen SG, Agache IO, Soong W, et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148:790-798.
81. Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, et al. Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2021;385:1656-1668.
82. Corren J, Reid F, Moate R, et al. S90 FRONTIER-3: a randomized, phase 2a study to evaluate the efficacy and safety of tozorakimab (an anti-interleukin-33 monoclonal antibody) in early-onset asthma. *Thorax*. 2024;79:A65-A66.