

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](http://www.sukl.cz)).

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

Mepolizumab (Nucala) je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG<sub>1</sub>, 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/ $\mu\text{l}$  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/ $\mu\text{l}$  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](http://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 (IgG<sub>1</sub>, 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 (IgG<sub>4</sub>, 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  $\mu\text{l}$  ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).

Poslední molekulou, namířenou proti eozinofilům prostřednictvím signalizace IL-5 je benralizumab (humanizovaná, afukosylovaná, monoklonální protilátka IgG<sub>1</sub>, 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 $\alpha$ ), čímž zabrání 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