

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 ( $\geq 300$  eozinofilů/ $\mu\text{l}$ ) byly v rámci post-hoc analýzy identifikovány jako prediktor lepší odpovědi na léčbu (53). Navíc bylo u pacientů s počty eozinofilů  $\geq 300$  eozinofilů/ $\mu\text{l}$  zaznamenáno i významné zlepšení plicních funkcí (54). Dále bylo prokázáno, že u astmatiků, jejichž vstupní hodnoty eozinofilů nedosahovaly 300/ $\mu\text{l}$ , 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  $\geq 150$  eozinofilů/ $\mu\text{l}$  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 (IgG<sub>4</sub>, κ) namířená proti alfa řetězci receptoru pro IL-4 (IL-4Rα, 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/ $\mu\text{l}$  (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 FEV<sub>1</sub> 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/ $\mu\text{l}$  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/ $\mu\text{l}$  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 (IgG<sub>2</sub>, 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/ $\mu\text{l}$  (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