

Novinky v biologické léčbě alergických onemocnění

Mojmír Račanský

Oddělení alergologie a klinické imunologie, FN Olomouc

Ústav imunologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Alergická onemocnění mají ve světové populaci trvale vzrůstající prevalenci. Některou z forem alergických onemocnění trpí podle odhadů 20–40 % obyvatel planety Země. Podle údajů Světové alergologické společnosti při Světové zdravotnické organizaci se jedná o 1 z 5 lidí.

Závažnost alergických onemocnění je různá. Všechny jejich formy však ovlivňují život lidí, kteří jimi trpí – od banální alergické rýmy se sezónním výskytem přes různé podoby atopické dermatitidy, potravinových alergií až po těžké bronchiální astma. Těžké formy alergických onemocnění významně snižují kvalitu života pacientů. Jejich terapie je svízelná a vyžaduje komplexní přístup, mnohdy interdisciplinární. Po řadu let neexistovala cílená terapie takových stavů. V posledních desetiletích se díky vědeckému výzkumu a objasnění části patofyziologických jevů, ovlivňujících rozvoj alergických příznaků, daří pomoci i pacientům, u kterých konvenční postupy selhaly. Díky biologické terapii se mohou navracet do života a nepodřizovat se své nemoci.

V současnosti je k dispozici cílená terapie pro nemocné s těžkým bronchiálním astmatem, atopickou dermatidou, chronickou rhinosinuitidou s nosní polypózou, eozinofilní ezofagitidou a stále se objevují nové indikace a nové molekuly.

Klíčová slova: alergická onemocnění, Th2 zánět, biologická léčba.

Recent advances in biologic therapy of allergic diseases

Allergic diseases are showing a continuously rising prevalence worldwide. It is estimated that 20–40 % of the global population suffer from some form of allergic condition. According to data from the World Allergy Organization affiliated with the World Health Organization, roughly one in five people are affected.

The severity of allergic diseases varies. However, all forms impact the daily lives of those affected — from seasonal allergic rhinitis, through various manifestations of atopic dermatitis and food allergies, to severe bronchial asthma.

Severe forms of allergic diseases considerably diminish patients' quality of life. Their management is challenging and often requires a comprehensive, interdisciplinary approach. For many years, no targeted therapies were available for such conditions. In recent decades, advancements in scientific research and an improved understanding of key pathophysiological mechanisms have enabled effective treatment even for patients in whom conventional therapies have failed. With biologic therapy, many patients can return to normal life and are no longer compelled to adjust their daily activities to their disease. Currently, targeted therapies are available for patients with severe bronchial asthma, atopic dermatitis, chronic rhinosinuitis with nasal polyps, and eosinophilic oesophagitis, and new indications along with novel biologic agents continue to emerge.

Key words: allergic diseases, Th2 inflammation, biologic treatment.

Úvod

Alergická onemocnění jsou nazývána epidemií 21. století. Odhadem trpí některou z forem alergie 20–40 % světové populace. Podle údajů Světové alergologické společnosti při Světové zdravotnické organizaci se jedná o 1 z 5 lidí. Tato onemocnění zasahují do každodenního života, omezují běžné denní aktivity a často také snižují možnost společenského uplatnění. Zároveň představují významnou ekonomickou zátěž – jedná se o chronické onemocnění, může být podkladem pracovních/školních absencí a v neposlední řadě těžké formy vyžadující komplexní terapii představují významné náklady pro plátce zdravotní péče. Většina pacientů našťastí vystačí s konvenčními terapeutickými postupy. Indikujeme antihistaminika, kortikosteroidy v lokálních i systémově podávaných přípravcích, antileukotrieny, či kauzální terapii ve formě alergenové imunoterapie. V případě těžkých refrakterních forem alergických onemocnění však taková léčba nedostačuje (1).

Alergická onemocnění mohou mít různorodé fenotypové projevy, ale jejich základem je rozvoj neadekvátně vystupňovaného zánětu 2. typu. Th2-mediovaný (type 2) zánět je charakterizován dominancí Th2 lymfocytů a vrozených lymfoidních buněk typu 2 (ILC2), které produkují typické cytokiny IL-4, IL-5 a IL-13. Tyto cytokiny hrají zásadní roli v izotypovém přesmyku B lymfocytů směrem k produkci IgE, v diferenciaci Th2 buněk a v regulaci funkce epiteliální bariéry. IL-5 je klíčovým faktorem pro proliferaci, maturaci, aktivaci a přežívání eozinofilů v kostní dřeni i periferních tkáních. Významnou roli v iniciaci a amplifikaci type 2 zánětu hrají také epiteliální „alarminy“ – thymický stromální lymfopoetin (TSLP), IL-33 a IL-25 – které aktivují ILC2 a podporují Th2 polarizaci v časných fázích imunitní odpovědi. Výsledkem je perzistující eozinofilní zánět, zvýšená produkce IgE, remodelace tkání a porucha bariérových funkcí, které se klinicky manifestují jako alergická rýma, astma, atopická dermatitida či chronická rinosinitida s nosní polypózou (2, 3).

Právě díky poznání patofyziologického podkladu chorob mohla začít vznikat i cílená terapie alergických onemocnění. Nejrychlejší vývoj byl na poli biologické terapie těžkého bronchiálního astmatu i s ohledem na jeho závažné dopady na život pacientů a mortalitu onemocnění.

V současné biologické terapii alergických onemocnění se často používá rozlišení na tzv. „downstream“ a „upstream“ terapeutické cíle. Downstream biologika zasahují mediátory, které se uplatňují v pozdějších fázích zánětlivé kaskády (např. IgE nebo IL-5). Naproti tomu upstream terapie cílí na mediátory stojící na začátku zánětlivé odpovědi, typicky epiteliální alarminy (např. TSLP), které aktivují více imunologických drah současně.

V současné době jsou v klinické praxi dostupná biologika cílená na IgE, IL-5/IL-5R, IL-4/IL-13 a thymický stromální lymfopoetin (TSLP).

Adekvátně indikovaná biologická terapie vede k významnému snížení počtu vzplanutí alergických stavů, umožňuje redukcii systémové kortikoterapie a zlepšuje dlouhodobou kontrolu onemocnění u pečlivě vybraných pacientů. Tento posun směrem k personalizované, na podkladě biomarkerů řízené terapii představuje paralelu k vývoji cílené léčby v onkologii a dalších oborech a podtrhuje význam správné stratifikace pacientů na základě endotypu onemocnění (4, 5).

V současné době se při rozhodování o biologické léčbě uplatňuje koncept tzv. endotypů astmatu. Endotyp představuje podtyp onemocnění definovaný specifickým patofyziologickým mechanismem.

V případě astmatu se nejčastěji rozlišuje T2-high endotyp charakterizovaný přítomností type 2 zánětu (eozinofilie, zvýšené FeNO, alergická senzibilizace) a T2-low endotyp, u kterého tyto známky chybí.

Cílem tohoto přehledového článku je shrnout současné možnosti biologické léčby alergických onemocnění a přiblížit jejich klinický význam pro internisty a další lékaře, kteří se setkávají s pacienty s těžkými formami těchto chorob.

Přehled biologické terapie alergických onemocnění dostupné v České republice

Omalizumab (anti-IgE)

Omalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka cílená proti volnému IgE, která předchází jeho vazbě na vysokoafinitní FcεR1 receptory na žírných buňkách, bazofilech a antigen-prezentujících buňkách. Tím dochází ke snížení aktivace cílových buněk, sekundárnímu snížení exprese FcεR1 na jejich povrchu a ke snížení alergické zánětlivé odpovědi. Omalizumab představuje první biologickou léčbu zavedenou do terapie těžkého alergického astmatu a má rovněž indikaci v léčbě chronické spontánní kopřivky a chronické rinosinuitidy s nosní polypózou.

Indikace v případě bronchiálního astmatu je založena na prokázané IgE-mediované senzibilizaci na celoroční inhalační alergen, hladině celkového IgE v indikačním rozmezí a klinickém obrazu těžkého alergického astmatu s nedostatečnou kontrolou navzdory maximální standardní terapii. Dávka se odvíjí od vstupní hladiny IgE protilátek a hmotnosti pacienta. Podává se subkutánní injekcí co 4 týdny. Dlouhodobá data potvrzují stabilní účinnost v redukcii exacerbací a příznivý bezpečnostní profil. V současnosti je v případě těžkého bronchiálního astmatu terapie kontinuální. Zkušenosti s ukončením terapie a přetrváváním jejího účinku jsou omezené (4, 6). V případě chronické spontánní urtikárie je omalizumab indikován v případě selhání první linie léčby druhogeneračními antihistaminiky, a to po dobu 6 měsíců v případě dobré odpovědi na iniciační dávku. Zde není rozhodující vstupní hodnota IgE protilátek ani hmotnost pacienta. Podávána je jednotná dávka 300 mg co 4 týdny (4).

Mepolizumab (anti-IL-5)

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka neutralizující volný IL-5, čímž snižuje proliferaci, maturaci a přežívání eozinofilů. Je indikován zejména u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem s opakovanými exacerbacemi a zvýšenou periferní eozinofilií. Další indikací je eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA), chronická rinosinitida s nosní polypózou a hypereozinofilní syndrom. Jednotlivé indikace se liší dávkovacím schématem. Úhradu ze zdravotního pojištění za splnění daných podmínek má mepolizumab v indikaci těžkého eozinofilního astmatu. Další indikace jsou hrazeny v rámci § 16 Zákona o zdravotním pojištění.

Klinické studie u těžkého astmatu a data z běžné klinické praxe mimo prostředí kontrolovaných studií potvrzují významné snížení exacerbací, zlepšení kontroly astmatu a možnost redukcii systémové kortikoterapie. Mepolizumab je obecně dobře tolerován a má příznivý dlouhodobý bezpečnostní profil. V případě těžkého eozinofilního astmatu je podávána jednotná dávka 100 mg co 4 týdny formou sub-

kutánní injekce. V případě další specifických indikací se liší podávaná dávka. Např. u EGPA je indikováno 300 mg co 4 týdny (4, 7, 8).

Benralizumab (anti-IL-5Ra)

Benralizumab je monoklonální protilátka cílená proti α -podjednotce receptoru pro IL-5, která prostřednictvím mechanismu ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) vede k téměř kompletní depleci eozinofilů v periferní krvi. Tento mechanismus odlišuje benralizumab od ostatních anti-IL-5 terapií.

Je indikován u těžkého eozinofilního astmatu, zejména u pacientů s častými exacerbacemi a kortikodependentním průběhem, a dále u EGPA, která však nemá stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění. Klinická data potvrzují výraznou redukci exacerbací a významný kortikosteroid-šetřící efekt. Praktickou výhodou je také delší dávkovací interval po úvodní fázi léčby, která je koncipována jako 3 dávky 30 mg co 4 týdny a následně již 30 mg co 8 týdnů subkutánní injekcí (4, 9).

Dupilumab (anti-IL-4Ra; blokáda IL-4/IL-13)

Dupilumab je plně humánní monoklonální protilátka cílená proti α -podjednotce receptoru pro interleukin-4 (IL-4Ra), čímž inhibuje signalizaci jak IL-4, tak IL-13. Tato dvojí blokáda zasahuje centrální regulační osu type 2 (T2) zánětu a má zásadní význam pro modulaci diferenciaci, amplifikaci a udržování Th2-mediované imunitní odpovědi.

IL-4 představuje klíčový cytokin pro polarizaci naivních CD4+ T-lymfocytů směrem k Th2 fenotypu a pro izotypový přesmyk B lymfocytů k produkci IgE. IL-13 se významně podílí na efektorových projevech T2 zánětu, včetně zvýšené produkce hlenu, poruchy epitelální bariéry, remodelace dýchacích cest a hyperreakivity bronchiálního stromu. Blokáda společné IL-4/IL-13 signalizace proto neovlivňuje pouze terminální efektorové mechanismy, ale zasahuje i časné fáze Th2 diferenciaci a udržování patologické imunitní odpovědi.

Z tohoto důvodu má dupilumab širší imunomodulační účinek v rámci T2 osy ve srovnání s biologiky cílenými izolovaně na IL-5 nebo IgE a je zvláště vhodný u pacientů s komplexními a víceorgánovými projevy T2 zánětu. Klinicky se tento mechanistický rozdíl odráží v jeho účinnosti nejen u těžkého astmatu, ale i u atopické dermatitidy a chronické rinosinuitidy s nosní polypózou.

Dupilumab je schválen k léčbě těžkého astmatu charakterizovaného přítomností type 2 zánětu nebo u pacientů s perzistující závislostí na perorálních kortikosteroidech, dále k léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy a chronické rinosinuitidy s nosní polypózou. Další schválené indikace zahrnují eozinofilní ezofagitidu a prurigo nodularis, u nichž ovšem není stanovena úhrada ze zdravotního pojištění. Klinické studie i reálná klinická zkušenost prokazují významné snížení exacerbací, zlepšení plicních funkcí, redukci potřeby systémové kortikoterapie a současně významný benefit v oblasti kožních a ORL manifestací. V indikaci bronchiálního astmatu a atopické dermatitidy je dospělým standardně podáváno 300 mg subkutánně co 14 dnů (4, 10, 11).

Tezepelumab (anti-TSLP)

Tezepelumab je plně humánní monoklonální protilátka cílená proti thymickému stromálnímu lymfopoetinu (TSLP), klíčovému epitelálnímu

alarminu, který se uvolňuje v odpovědi na virové infekce, alergeny, znečištění ovzduší a mechanické poškození epitelu. TSLP představuje centrální upstream regulátor zánětlivé kaskády, který aktivuje dendritické buňky, vrozené lymfoidní buňky typu 2 (ILC2) a podporuje polarizaci Th2 odpovědi ještě před rozvojem plně diferencovaného type 2 zánětu.

Na rozdíl od biologik cílených na jednotlivé efektorové mediátory (IgE, IL-5, IL-4/IL-13) zasahuje tezepelumab časnou iniciační fází zánětlivé odpovědi a moduluje široké spektrum následných imunologických drah. Tím dochází nejen k ovlivnění klasického T2-high endotypu, ale i k modulaci zánětlivé odpovědi u části pacientů s T2-low nebo biomarkerově chudým fenotypem těžkého astmatu. Tento upstream mechanismus vysvětluje, proč je tezepelumab prvním biologikem s prokázanou účinností na redukci exacerbací nezávisle na hladinách periferních eozinofilů, FeNO či alergickém statusu pacienta.

Klinické studie prokázaly, že blokáda TSLP vede k významnému snížení frekvence exacerbací, zlepšení kontroly astmatu a redukci zánětlivé aktivity napříč různými endotypy těžkého astmatu. Z patofyziologického hlediska představuje tezepelumab posun od „downstream“ léčby zaměřené na jednotlivé efektorové dráhy k upstream modulaci iniciačních mechanismů zánětu, čímž se přibližuje konceptu širší imunomodulace při zachování selektivity a příznivého bezpečnostního profilu.

Z klinického pohledu má tezepelumab zásadní význam zejména u pacientů s těžkým nekontrolovaným astmatem, kteří nespĺňují klasická kritéria T2-high endotypu nebo u nichž selhala či nebyla vhodná biologická léčba cílená na IL-5 nebo IL-4/IL-13 osu. Tezepelumab tak rozšiřuje terapeutické možnosti i pro skupinu pacientů, která byla dosud z hlediska biologické léčby obtížně léčitelná. V tomto smyslu představuje skutečný kvalitativní posun v biologické terapii těžkého astmatu a posiluje koncept upstream, endotypově širší cílené léčby. Nově je tezepelumab indikován v případě těžké chronické rinosinuitidy s nosní polypózou, ale v této indikaci dosud není stanovena úhrada ze zdravotního pojištění. V případě obou schválených indikací je podávána jednotná dávka 210 mg subkutánně každé 4 týdny (12, 13, 14).

Vyhlídky v biologické léčbě alergických onemocnění

V posledních letech se vývoj biologické léčby alergických onemocnění posouvá směrem k tzv. „upstream“ cílům, které zasahují časné fáze type 2 (T2) zánětlivé kaskády. Kromě již etablovaných biologik cílených na IgE, IL-5/IL-5R a IL-4/IL-13 představuje významný pokrok zavedení anti-TSLP terapie (tezepelumab), která blokuje epitelální alarmin a ovlivňuje jak T2-high, tak i část T2-low fenotypů těžkého astmatu. Klinické studie a narůstající real-world data potvrzují účinnost tezepelumabu napříč fenotypy, včetně pacientů s nízkou periferní eozinofilii nebo nízkými hladinami FeNO.

Současně probíhá klinický vývoj biologik cílených na další epitelální alarminy a upstream mediátory, zejména IL-33 a IL-25. Anti-IL-33 protilátky (např. itepekimab) vykazují v časných klinických studiích potenciál v redukci exacerbací a modulaci T2 odpovědi, a to i u pacientů s méně výraznou eozinofilii. Tyto přístupy mohou v budoucnu rozšířit spektrum biologické léčby i na pacienty, kteří v současnosti nespĺňují klasická kritéria T2-high endotypu (14, 15, 16).

Současné portfolio biologických léčiv umožňuje individualizovaný přístup k terapii alergických onemocnění na základě klinického fenotypu, endotypu a dostupných biomarkerů. Zatímco anti-IgE a anti-IL-5/IL-5R terapie jsou primárně určeny pro alergický a eozinofilní fenotyp, dupilumab nabízí výhodu u pacientů s víceorgánovou T2 manifestací a tezepelumab rozšiřuje možnosti léčby i u pacientů s nízkými T2 biomarkery (4). Tento vývoj podtrhuje význam precizní stratifikace pacientů a pravidelného hodnocení léčebné odpovědi v rámci specializovaných center.

Možné přesahy biologické terapie alergických onemocnění do dalších interních oborů

V klinické praxi se stále častěji setkáváme s pacienty léčenými biologickou terapií i v jiných oborech, zejména v gastroenterologii a revmatologii. Biologická léčiva používaná v léčbě alergických onemocnění jsou zaměřena především na mediátory typu 2 zánětu (např. IgE, IL-5, IL-4/IL-13 nebo TSLP), zatímco biologická léčba v gastroenterologii či revmatologii cílí na odlišné imunologické dráhy, nejčastěji TNF- α , IL-6, IL-17 nebo integriny. Z tohoto důvodu se nepředpokládá významná farmakologická nebo imunologická interference mezi těmito terapeutickými přístupy.

Dostupná klinická data i zkušenosti z běžné klinické praxe zatím ne naznačují zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků při sekvenčním

podávání biologické léčby v různých indikacích. Současné podávání více biologických léčiv je však obecně zvažováno individuálně a je obvykle vyhrazeno pro vybrané klinické situace ve specializovaných centrech. V těchto případech je vhodná úzká mezioborová spolupráce a pečlivé sledování pacienta s ohledem na možné infekční komplikace nebo změny aktivity základního onemocnění.

Závěr

Biologická léčba zásadním způsobem změnila terapeutické možnosti u pacientů s těžkými formami alergických onemocnění, zejména těžkého astmatu. Díky lepšímu pochopení imunopatogeneze a identifikaci klíčových zánětlivých drah je v současnosti možné volit cílenou terapii na základě endotypu onemocnění a dostupných biomarkerů. Nová upstream biologika, zejména anti-TSLP terapie, dále rozšiřují spektrum pacientů, kteří mohou z biologické léčby profitovat.

Pro klinickou praxi je klíčové důsledné hodnocení fenotypu a endotypu, pravidelné sledování léčebné odpovědi a úzká spolupráce mezi specializovanými centry a ambulantními lékaři. Biologická léčba tak představuje nejen významný terapeutický pokrok, ale také model personalizované medicíny, který je v souladu s vývojem cílené terapie v dalších oborech.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Pawankar R, et al. Allergic diseases and asthma: A global public health concern. *World Allergy Organ J.* 2022;15:100646.
2. Akdis CA, et al. Type 2 immunity in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol.* 2021;21:513-528.
3. Pelaia C, et al. Key role of thymic stromal lymphopoietin in asthma pathogenesis and treatment. *Front Allergy.* 2025.
4. Kyriakopoulos C, et al. Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med.* 2024.
5. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* 2025 update.
6. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:560-567.
7. Bel EH, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371:1189-1197.
8. Wechsler ME, et al. Mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1921-1932.
9. Fitzgerald JM, et al. Benralizumab for patients with severe asthma and eosinophilia. *Lancet.* 2016;388:2128-2141.
10. Castro M, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2018;378:2486-2496.
11. Rabe KF, et al. Dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378:2475-2485.
12. Corren J, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2017;377:936-946.
13. Menzies-Gow A, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in severe uncontrolled asthma. *Lancet Respir Med.* 2023.
14. Panettieri RA Jr, et al. Tezepelumab for severe asthma: one drug targeting multiple disease pathways. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024.
15. Agache I, et al. Targeted treatment in asthma – opportunities and challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2025.
16. Wechsler ME, et al. Efficacy of anti-IL-33 in asthma: early clinical studies. *Lancet Respir Med.* 2023.