

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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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 epiteliální 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 epiteliálnímu

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 epiteliální 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 epiteliální 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).