

Současné možnosti biologické léčby bronchiálního astmatu

Martina Kulířová, Vratislav Sedlák

Plicní klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Prevalence bronchiálního astmatu vzrůstá a těžké astma, které není pod kontrolou ani při optimální terapii vysokou dávkou inhalačního kortikosteroidu v kombinaci s dlouhodobě působícím β 2-mimetikem, trápí až 10 % astmatiků. Těžké astma je spojeno s vyšším rizikem vzniku fixované bronchiální obstrukce, akutních exacerbací, zhoršenou kvalitou života i finanční zátěží zdravotnického systému. Přídavná biologická léčba astmatu by měla být zvážena u všech pacientů, kteří i přes optimální léčbu astmatu a případných komorbidit prodělávají akutní exacerbace či mají z indikace astmatu nasazenou systémovou kortikoterapii. V současné době máme v České republice k dispozici pět preparátů, kterými léčíme pacienty s těžkým astmatem. Tato biologika jsou zaměřena proti cytokinům uplatňujícím se v patogenezi eozinofilního zánětu (interleukin 4, 5 a 13), thymickému stromálnímu lymfopoetinu či proti imunoglobulinu E. Tento přehledový článek stručně a přehledně pojednává o základech současných možností a indikacích biologické léčby těžkého bronchiálního astmatu.

Klíčová slova: těžké astma, biologická terapie, monoklonální protilátky.

Current biological therapies for bronchial asthma

The prevalence of bronchial asthma is increasing and severe asthma, which is not controlled even with optimal therapy with a high dose of inhaled corticosteroid in combination with a long-acting β 2-mimetic, affects up to 10 % of asthmatics. Severe asthma is associated with a higher risk of fixed bronchial obstruction, acute exacerbations, impaired quality of life and financial burden on the healthcare system. Biological treatment of asthma should be considered in all patients who, despite optimal treatment of asthma and its comorbidities, experience acute exacerbations or use chronic systemic corticotherapy due to asthma. Currently, we have five agents available in the Czech Republic to treat patients with severe asthma. These biologics are directed against cytokines involved in the pathogenesis of eosinophilic inflammation (interleukin 4, 5 and 13), against immunoglobulin E or against thymic stromal lymphopoietin. This review article briefly and clearly discusses the basics of current options and indications for biologic treatment of severe bronchial asthma.

Key words: severe asthma, biological therapy, monoclonal antibodies.

Úvod

Bronchiální astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest charakterizované primárně reverzibilní bronchiální obstrukcí, bronchiální hyperreaktivitou a variabilními dominantně respiračními symptomy. Astmatem celosvětově trpí více než 300 milionů pacientů a těžké astma postihuje až 10 % dospělých a 2,5 % dětských pacientů (1, 2). Těžké astma často vede ke snížené kvalitě života, vyššímu riziku rozvoje ireverzibilní bronchiální obstrukce, vyššímu riziku exacerbací astmatu a hospitalizací i úmrtí, nehledě na vysokou finanční zátěž

zdravotnického systému (3, 4). Pacienti s těžkým astmatem mohou i přes maximální inhalační terapii astmatu zahrnující vysoké dávky inhalačních kortikoidů (IKS), dlouhodobě působícím β 2-mimetikem (LABA) a dlouhodobě působícím antimuskarinikem (LAMA) trpět častými exacerbacemi astmatu vyžadujícími opakované nárazy systémových kortikoidů. Někteří pacienti se v průběhu nemoci stávají kortikodependentními, což je jednak spojeno s vyšší morbiditou a mortalitou, a jednak to s sebou přináší riziko rozvoje závažných nežádoucích účinků, jako je obezita, steroidní diabetes, vředová choroba gastroduodena, osteoporóza,

adrenální insuficience a další (1, 2, 5–7). U těchto pacientů zvažujeme cílenou biologickou terapii těžkého astmatu.

Přístup k pacientovi s obtížně léčitelným astmatem

U nemocných s obtížně léčitelným astmatem je nejprve potřeba potvrdit diagnózu astmatu, jelikož některé příznaky jako dušnost, kašel a pískání při výdechu mohou být zapříčiněny i jinými onemocněními. Dalším krokem je poté vyloučení běžných komplikujících faktorů a komorbidit astmatu s následnou optimalizací medikace (management pacientů s obtížně léčitelným astmatem podrobněji viz obrázek 1). Pokud není astma pod kontrolou i přes optimální inhalační léčbu (vysoká dávka IKS + LABA) a léčbu případných komorbidit, pak lze stav uzavřít jako těžké astma.

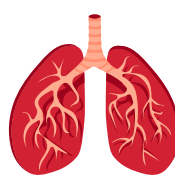
Biologická terapie bronchiálního astmatu

Pokud i přes maximální léčbu astmatu a při vyloučení komplikujících faktorů a komorbidit (případně při jejich optimální léčbě) astma nadále zůstává nedostatečně kontrolované, pak je vhodné zvážit indikaci biologické terapie. V České republice je biologická léčba vyhrazena pro těžké astmatiky, kteří prodělali v posledních dvanácti měsících minimálně dvě akutní exacerbace s nutností nasazení systémové kortikoterapie nebo kteří jsou z indikace astmatu na dlouhodobé systémové kortikoterapii (minimálně 6 měsíců alespoň 5 mg prednisonu či jiného kortikosteroidu v ekvivalentní dávce). Pro porozumění účinku jednotlivých biologik a tedy i vhodného individuálního výběru je třeba zopakovat etiopatogenezi astmatu. Rozlišujeme tři základní fenotypy astmatu dle mechanismu dominantně se uplatňující zánětlivé kaskády – eozinofilní alergické, eozinofilní nealergické a non-eozinofilní astma. Častěji se setkáváme s pacienty s eozinofilním fenotypem astmatu. Etiopatogeneze astmatu je podrobněji zobrazena a vysvětlena na obrázku 2 (8). Charakteristiku jednotlivých fenotypů viz tabulka 1.

V současné době máme v České republice k dispozici pět preparátů, kterými léčíme pacienty s těžkým astmatem. Tato biologika jsou zaměřena proti cytokinům uplatňujícím se v patogenezi eozinofilního zánětu (interleukiny: IL-4, IL-5 a IL-13), proti imunoglobulinu E (IgE) či proti thymickému stromálnímu lymfopoetinu (TSLP). Prvním biologikem uvedeným na trh byl omalizumab. Omalizumab je monoklonální protilátka cílená proti IgE. Vazbou na Fc fragment IgE omalizumab redukuje hladiny volného IgE v séru a inhibuje vazbu na receptory mastocytů a bazofilů a tedy nedochází k jejich degranulaci a klasické alergické

odpovědi. Studie s omalizumabem prokázaly redukci exacerbací astmatu a hospitalizací s malým zlepšením i kvality života a plicních funkcí (9, 10). Dávka a frekvence podání omalizumabu se odvíjí od hmotnosti pacienta a hladiny IgE. Dalšími indikacemi omalizumabu je například chronická spontánní urtikárie či chronická rinosinusitida s nosními polypy. Účinnost terapie se přehodnocuje po 16 týdnech léčby (nejdéle po šesti měsících, kdy důvody musí být jasné evidované a zdůvodněné v dokumentaci). Další skupinou biologik, která začala být k dispozici o téměř deset let později, jsou monoklonální protilátky proti interleukinu-5 (IL-5) – cytokinu, který je secernován zejména Th-2 lymfocyty, eozinofily, žírnými buňkami a přirozenými lymfoidními buňkami typu 2 (ILC-2). IL-5 se uplatňuje v proliferaci, diferenciaci a maturaci eozinofilů v kostní dřeni, IL-5 rovněž prodlužuje přežívání eozinofilů a aktivuje

Obr. 1. Management pacientů s obtížně léčitelným astmatem (1, 2)



1. Potvrdit diagnózu astmatu

- Diferenciální diagnostika astmatu (chronická obstrukční plicní nemoc, intersticiální plicní procesy, srdeční selhání, dušnost při obezitě a dekonkci, kašel a pískoty při dysfunkci hláskových vazů apod.)

2. Vyloučit komplikující faktory / komorbidity

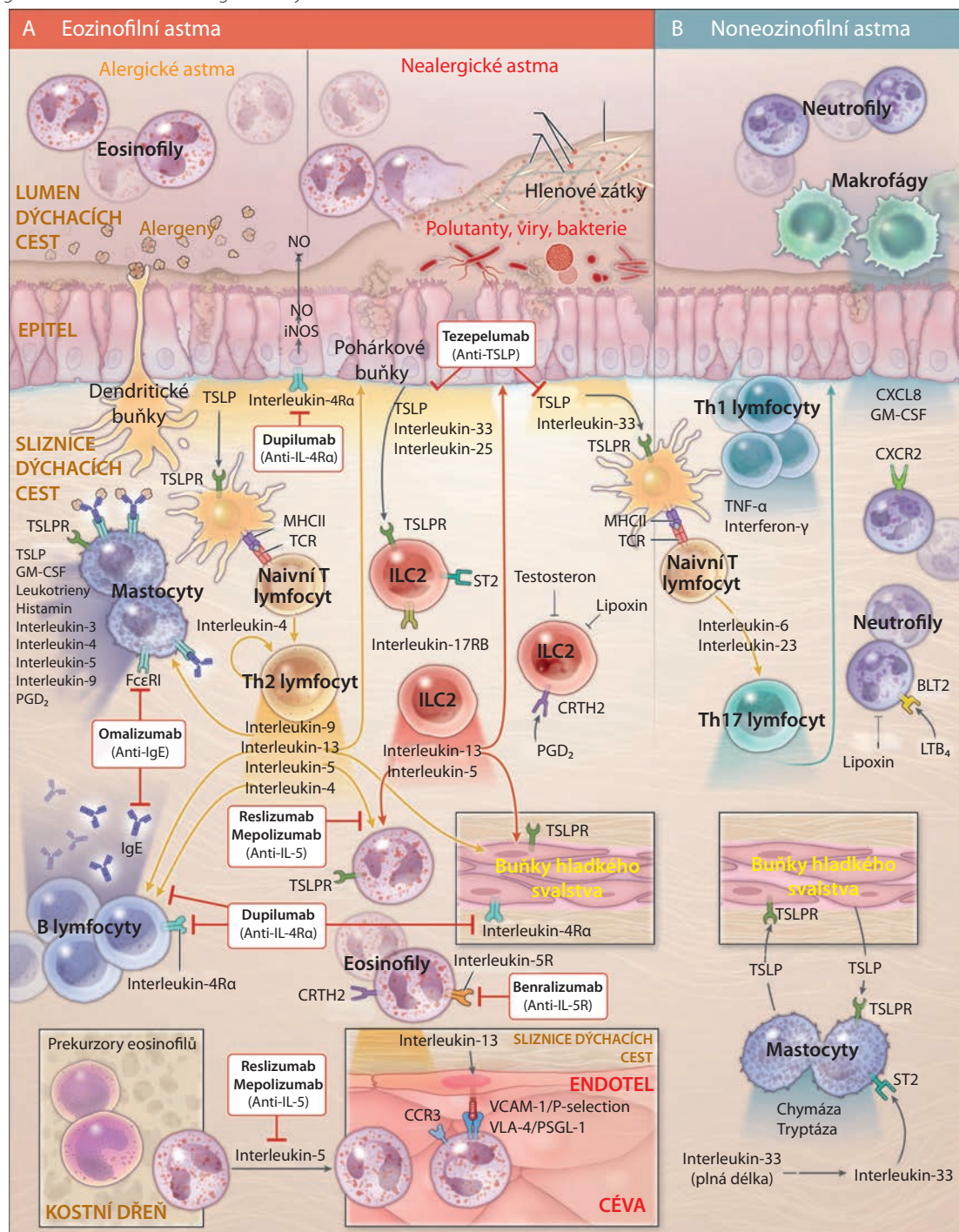
- špatná adherence k léčbě, nesprávná inhalační technika
- aktivní nikotinismus
- trvající expozice spouštěčům astmatických obtíží (např. prašné prostředí, noxy pracovního prostředí, vzdušné alergenů, užívání nesteroidních antiflogistik u pacientů s aspirinem exacerbovanou respirační nemocí apod.)
- komorbidity (chronická rinosinusitida s nosními polypy, alergická bronchopulmonální aspergilóza, obezita, syndrom spánkové apnoe, úzkostné a depresivní syndromy apod.)

3. Optimalizace terapie

- režimová opatření: ukončení kouření, zamezení expozice inhalačním iritantům a alergenům, redukce hmotnosti...
- redukce správné inhalační techniky
- maximalizace inhalační terapie (vysoká dávka IKS, LABA, LAMA)
- zvážit případnou terapii antihistaminiky, anti-leukotrieny
- adekvátní léčba komorbidit

Tab. 1. Základní fenotypy astmatu a jejich charakteristika

Zánětlivý fenotyp astmatu	Charakteristika
Eozinofilní alergické	Dominuje klinicky významná alergie Typický nástup v dětství Časté komorbidity spojené s alergií: atopický ekzém, alergická rinosinusitida a další Těžké formy spojeny s: SAFS (severe asthma with fungal sensitization, těžké astma spojené s fungální senzitivací) a ABPA (alergická bronchopulmonální aspergilóza)
Eozinofilní nealergické	Alergický terén chybí nebo není klinicky významný, je přítomna eozinofilie Typický vznik v dospělosti (střední věk) Těžké formy spojeny s: Samterova triás (astma + nosní polypy + NSAID intolerance), eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou
Non-eozinofilní	Chybí alergický terén či není klinicky významný, chybí eozinofilie Přítomna bronchiální hyperreaktivita a typické symptomy astmatu Vznik obvykle v dospělosti, častěji obezita, častěji ženy

Obr. 2. Patogeneze astmatu a cíle biologické léčby astmatu

V segmentu A a B je zobrazena zánětlivá kaskáda u jednotlivých fenotypů astmatu. **Segment A – eozinofilní astma** (alergické a nealergické). Při vystavení alergenům (typicky u alergického eozinofilního astmatu) nebo virům, bakteriím, polutantům či jiným antigenům uvolní epitelové buňky dýchacích cest alarminy (epitelové cytokiny – např. IL-25, IL-33, TSLP). U pacientů s alergickým astmatem dendritické buňky prezentují inhalované vzdušné alergeny (např. roztoče, zvířecí srst nebo pyl) spolu s kostimulačními molekulami paměťovým CD4+ pomocným T lymfocytům typu 2 (Th2), které exprimují antigenně specifické T buněčné receptory (TCR) a po aktivaci reagují alerg. specifickým způsobem. U eozinofilního nealergického astmatu aktivují alarminy a některé eikosanoidy přirozené lymfoidní buňky typu 2 (ILC2). Th2 lymfocyty i ILC2 produkují cytokiny typu 2 IL-4, IL-5 a IL-13. IL-4 hraje roli v diferenciaci naivních CD4+ T lymfocytů na Th2 lymfocyty a následně řídí i izotypový přesmyk k IgE v B lymfocytech. IL-5 ovlivňuje proliferaci a diferenciaci eosinofilů v kostní dřeni, prodlužuje přežívání eosinofilů a aktivuje eosinofily, které uvolňují leukotrieny a toxická granula, což způsobuje poškození tkáně, chronický zánět dýchacích cest a vede k akutním exacerbacím astmatu. IL-13 indukuje expresi indukibilní syntázy oxidu dusnatého (iNOS) v epitelálních buňkách, což lze zjistit změněním zvýšené frakce vydechaného oxidu dusnatého (FeNO), interleukin-13 také vyvolává hypersekreci hlenu (s tvorbou hlenových zátek a působením bronchiální obstrukce) a stimuluje kontrakci buněk hladkého svalstva dýchacích cest. IL-4 a IL-13 se rovněž podílí na atrakci eosinofilů z krevního oběhu do sliznice dýchacích cest.

Segment B – Non-eozinofilní astma. CD4+ T lymfocyty typu 1 a 17 (Th1 a Th17) stimulují neutrofilní zánět prostřednictvím tumor nekrotizujícího faktoru (TNF-α), interferonu-γ, IL-6, IL-17A a CXCL8 (CXC motif chemokine ligand 8). Alarminy TSLP a IL-33 se mohou podílet na komunikaci mezi žírnými buňkami a buňkami hladkého svalstva dýchacích cest, což přispívá k hyperreaktivitě dýchacích cest.

Vysvětlivky zkratk: BLT2 – receptor 2 pro leukotrien B4 (LTB4), CCR3 – G-C chemokinový receptor typu 3, CRTH2 – receptor 2 pro prostaglandin D2, CXCR2 – CXC chemokinový receptor 2, FcεRI – vysokoafinitní receptor pro Fc oblast IgE, GM-CSF – faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů, IL – interleukin, PSGL-1 – P-selektinový glykoproteinový ligand 1, RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted - regulovaný při aktivaci, exprimovaný a vylučovaný T-lymfocyty), ST2 – supresor tumorigenicity 2, TSLP – thymický stromální lymfopoetin, TSLPR – receptor pro TSLP, VCAM-1 – adhezní molekula 1 vaskulárních buněk, VLA-4 – velmi pozdní antigen 4.

Zdroj obrázku: Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. N Engl J Med. 2022 Jan 13;386(2):157-171.

uvolňování leukotrienů a degranulaci buněk, což působí poškození tkání a podněcování chronického eozinofilního zánětu (11). V roce 2015 byl v Evropě registrován první zástupce této skupiny – mepolizumab. Léčba mepolizumabem vede k redukci počtu exacerbací, možnosti snížení či vysazení systémové kortikoterapie, zlepšení kvality života a kontroly astmatu a redukci hospitalizací (12–16). Dalšími indikacemi mepolizumabu je hypereozinofilní syndrom, eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou a chronická rinosinusitida s nosními polypy. V dalších letech byla registrována další monoklonální protilátka reslizumab, který toho času není na českém trhu dostupný. Jako jediný preparát se podával intravenózně (3 mg/kg à čtyři týdny), což bylo s výhodou u obézních pacientů. Posledním zástupcem této skupiny je monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-5 benralizumab. Benralizumab se váže na alfa podjednotku receptoru pro IL-5 na eozinofilech, čímž indukuje jejich apoptózu. Terapie benralizumabem vede k redukci počtu exacerbací, zlepšení plicních funkcí, zlepšení příznaků astmatu a kvality života a možnosti redukce kortikoterapie (17–19). V roce 2022 získal v České republice úhradu dupilumab, plně humánní monoklonální protilátka proti α -podjednotce receptoru pro IL-4 (interleukin 4), který je sdílen IL-4 a IL-13. Tyto dva interleukiny jsou hlavními cytokiny zánětu typu 2, který se uplatňuje v patogenezi astmatu, ale i atopické dermatitidy či chronické rinosinusitidy s nosními polypy, u kterých je dupilumab rovněž indikován. Bloádou receptoru pro IL-4 dochází k potlačení alergického a eozinofilního zánětu, je zabráněno migraci eozinofilů do tkání, aktivaci Th2 lymfocytů a izotypovému přesmyku směrem k produkci IgE. Terapie dupilumabem vede k redukci exacerbací, zlepšení plicních funkcí a kvality života a rovněž k možnosti redukce systémové kortikoterapie (20, 21). V blízké době se očekává schválení dupilumabu i pro léčbu exacerbujících pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. Nejnovějším preparátem s úhradou od loňského roku je tezepelumab, který cílí na thymický stromální lymfopoetin, což je epiteliální

alarmin uplatňující se na vrcholu zánětlivé kaskády astmatu a který jako dosud jediný vykazuje potenciál efektu i u pacientů s non-eozinofilním astmatem. V České republice je nicméně úhrada tezepelumabu podmíněna doložením určité hladiny eozinofilů v periferní krvi nebo FeNO, které bývají zvýšené typicky u eozinofilního astmatu. Terapie tezepelumabem může zlepšit plicní funkce, kvalitu života a kontrolu astmatu včetně redukce exacerbací, možnost redukce kortikoterapie však ve studii nevyšla jako signifikantní (22, 23). Přehled jednotlivých biologik, dávka, frekvence podání a úhradová kritéria platná v České republice jsou znázorněny v tabulce 2. Všechny preparáty se podávají subkutánně. Efekt léčby mepolizumabem, benralizumabem, dupilumabem a tezepelumabem se vyhodnocuje po každých 12 měsících léčby a léčba má být ukončena u pacientů, u kterých nedojde k poklesu počtu těžkých exacerbací alespoň o 50 % v průběhu 12 měsíců oproti stavu před zahájením léčby nebo pokud nedojde ke klinicky významnému snížení dávek perorálních kortikosteroidů při udržení nebo zlepšení kontroly astmatu.

Výběr vhodného biologického preparátu

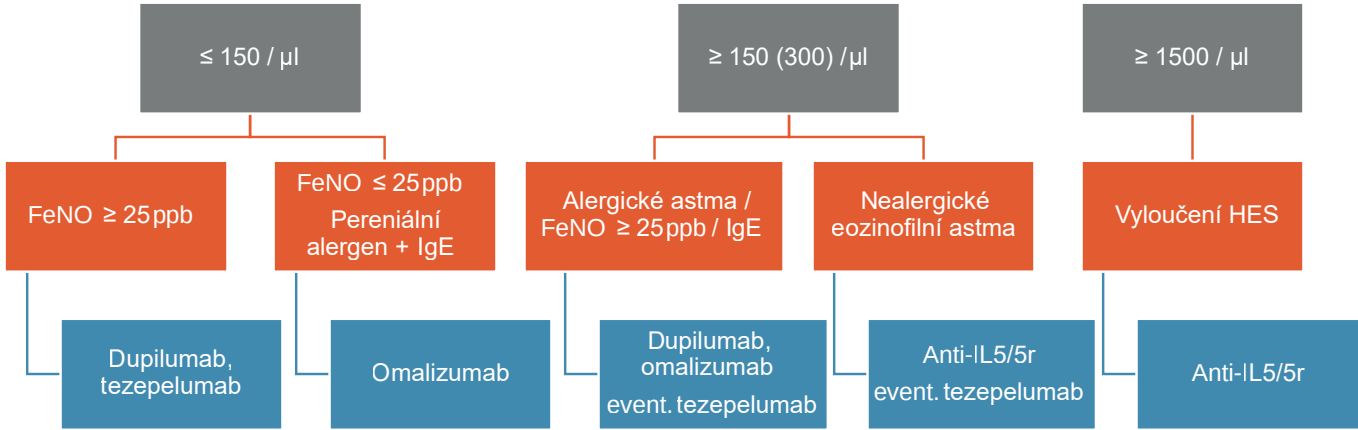
Výběr vhodného biologika je občas opravdovou výzvou a nemálokdy se stává, že u jednoho pacienta je potřeba vyzkoušet více různých preparátů, než nalezneme optimálně fungující léčbu. Výběr by měl být čistě individuální s přihlédnutím k řadě faktorů, které favorizují užití konkrétního zástupce, vždy proto musíme zohlednit např. fenotyp astmatu, věk vzniku astmatu, komorbidit, biomarkery (hladina eozinofilů v periferní krvi, FeNO, hladina IgE), přítomnost signifikantního alergického terénu apod. (8, 24). V případě komorbidit, které se mohou vyskytovat u pacientů s těžkým astmatem, je preferovaný výběr biologika uveden v tabulce 3, kdy výběrem biologika účinkujícího na astma můžeme pozitivně ovlivnit i jiné onemocnění (například v případě dupilumabu můžeme léčit zároveň těžké astma a chronickou rinosinusitidu s nosními polypy či

Tab. 2. Přehled preparátů k léčbě těžkého astmatu (platné k březnu 2025)

Monoklonální protilátka (obchodní název)	Cíl	Úhrada od roku	Podání	Úhradová kritéria
Omalizumab (Xolair®)	Anti-IgE	2008	Dle hmotnosti a hladiny IgE 75–600 mg à 2–4 T	Těžké alergické astma + 2 AE /12 M nebo SKS 6 M Průkaz celoročního vzdušného alergenu IgE 30–1500 IU/ml u dětí do 11 let nebo 30–700 IU/ml nad 12 let
Mepolizumab (Nucala®) Benralizumab (Fasenra®)	Anti-IL-5 Anti-IL-5R	2018 2019	Mepolizumab – 100 mg à 4 T Benralizumab – 30 mg 1. tří dávky à 4 T, poté à 8 T	Těžké eozinofilní astma Eos $\geq$ 300/ μ l + 2 AE/12 M nebo SKS 6 M (Eos $\geq$ 150/ μ l + SKS 6 M)
Dupilumab (Dupixent®)	Anti-IL-4Ra (anti-IL-4/IL-13)	2022	1. dávka 400 mg následovaná 200 mg à 2 T (u komorbidit či kortikodependence 600 mg následováno 300 mg à 2 T)	Těžké eozinofilní astma Eos $\geq$ 300/ μ l a/nebo FeNO $\geq$ 25 ppb + 2 AE/12 M nebo SKS 6 M (Eos $\geq$ 150/ μ l + SKS 6 M)
Tezepelumab (Tezspire®)	Anti-TSLP	2024	210 mg à 4 T	Těžké astma Eos $\geq$ 300/ μ l a/nebo FeNO $\geq$ 25 ppb + 2 AE/12 M nebo SKS 6 M (Eos $\geq$ 150/ μ l + SKS 6 M)

Zkratky: AE – akutní exacerbace; eos – hladina eozinofilů v periferní krvi; IgE – imunoglobulin E; IL – interleukin; M – měsíc; SKS – systémové kortikosteroidy; T – týden; TSLP – thymický stromální lymfopoetin

Obr. 3. Výběr preparátu při vstupním zohlednění hladiny eozinofilů v periferní krvi



Zkratky - HES = hypereozinofilní syndrom

Tab. 3. Komorbidity astmatu a výběr vhodného biologika

Komorbidity	Vhodný preparát
Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou	Mepolizumab, benralizumab
Atopická dermatitida	Dupilumab
Chronická rinosinusitida s nosními polypy	1. volba dupilumab, 2. volba omalizumab, mepolizumab

atopický ekzém). Dále vždy zohledníme fenotyp astmatu. Zjednodušeně lze říct, že u pacientů s eozinofilním nealergickým astmatem je lékem první volby zástupce ze skupiny biologik cílících proti IL-5 nebo jeho receptoru (mepolizumab, benralizumab), oproti tomu u pacientů s alergickým eozinofilním astmatem upřednostníme omalizumab či dupilumab, eventuálně tezepelumab. Důležitá je i hladina eozinofilů v periferní krvi a hladina FeNO. Na obrázku 3 je zobrazen možný postup výběru preparátu s primárním zohledněním hladiny eozinofilů a následně dalších proměnných. U pacientů s významnou eozinofilií periferní krve ($\geq 1500/\mu\text{l}$) preferujeme preparáty zaměřené dominantně proti IL-5 (mepolizumab, benralizumab), naopak dupilumab by se u těchto pacientů podávat neměl nebo jen velmi opatrně a za častých kontrol krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu (dupilumab může způsobit významné zvýšení hladiny eozinofilů v periferní krvi a může vyvolat/zhoršit hypereozinofilní syndrom či eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou) (20, 24). Nedostatečný efekt léčby by měl být vždy impulzem k přehodnocení charakteristik astmatu daného pacienta a ke zvážení jiného preparátu se zohledněním výše uvedených faktorů. Dalším důvodem změny léčby jsou případné vedlejší nežádoucí účinky zvolené monoklonální protilátky.

Výhled do budoucna

V současné době jsou studovány další preparáty s potenciálem efektu u těžkých astmatiků, např. protilátky proti epiteliálním cytoki-

nům itepekimab (monoklonální protilátka proti IL-33) či astegolimab (monoklonální protilátka proti ST2 – receptoru pro IL-33). Studie ve fázi 2 s itepekimabem prokázala zlepšení plicních funkcí a prevenci ztráty kontroly astmatu, astegolimab vedl k redukci akutních exacerbací u pacientů s eozinofilním i non-eozinofilním fenotypem astmatu (25, 26). V loňském roce vyšla studie prokazující efekt depemokimabu na redukci exacerbací u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem, výhodou této monoklonální protilátky proti IL-5 je šestiměsíční dávkovací interval (27). Vývoj nových biologických léčiv přináší významný benefit pro pacienty s astmatem, ale zároveň terapeutická dilemata pro indikující lékaře. Vzhledem k překrývajícím se preskripčním kritériím a při absenci přímého srovnání jednotlivých biologik je často nutné zvažovat mezi více možnostmi. Kdy a jak měnit biologika jsou důležité výzkumné otázky, kterým bude v budoucnu jistě věnována pozornost.

Závěr

Biologická terapie je účinná přídatná léčba u pacientů s těžkým nekontrolovaným astmatem, kteří trpí častými exacerbacemi či jsou z důvodu astmatu dependentní na systémových kortikoidech. Tato léčba může významně zlepšit kvalitu života, zmírnit každodenní příznaky astmatu a redukovat počet akutních exacerbací astmatu. U některých pacientů dojde ke zlepšení plicních funkcí a u kortikodependentních astmatiků často umožní redukovat nebo i zcela vysadit systémovou kortikoterapii, což přináší zásadní zdravotní benefit v prevenci rozvoje či progresu nežádoucích účinků dlouhodobé systémové kortikoterapie. Výběr preparátu, monoklonální protilátky cílené proti IgE, IL-5/IL-5R, IL-4R α či TSLP, je individuální se zohledněním fenotypu astmatu, biomarkerů, komorbidit a dalších faktorů. Pacienti, u nichž není optimální klinický efekt prvního zvoleného biologika, mohou profitovat ze změny léčby na jinou molekulu.

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. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma. 2024 GINA report, global strategy for asthma management and prevention (2024 update) (https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf)

2. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patients: diagnosis and management. A GINA pocket guide for health professionals. April 2021 (<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/08/SA-Pocket-guide-v3.0-SCREEN-WMS.pdf>).

3. Settipane RA, Kreindler JL, Chung Y, Tkacz J. Evaluating direct costs and productivity losses of patients with asthma receiving GINA 4/5 therapy in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123(6):564-572.e.3.
4. Cisternas MG, Blanc PD, Yen IH, et al. A comprehensive study of the direct and indirect costs of adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1212-1218.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):343-73.
6. Skov I.R., Madsen H., Henriksen D.P., Andersen J.H., Pottegård A., Davidsen J.R. Low dose oral corticosteroids in asthma associates with increased morbidity and mortality. *Eur Respir J*. 2022;60(3)
7. Heatley H., Tran T.N., Bourdin A., et al. Observational UK cohort study to describe intermittent oral corticosteroid prescribing patterns and their association with adverse outcomes in asthma. *Thorax*. 2023;78(9):860-867.
8. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022 Jan 13;386(2):157-171.
9. Hanania N.A., Wenzel S., Rosen K., et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):804-811.
10. Casale T.B., Luskin A.T., Busse W., et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):156-164.e1.
11. Menzies-Gow A, Flood-Page P, Sehmi R, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:714-719.
12. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-1207.
13. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 18;380(9842):651-9.
14. 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 3 b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:390-400.
15. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1189-97.
16. Harrison T, Canonica GW, Chupp G, Lee J, Schleich F, Welte T, Valero A, Gemzoe K, Maxwell A, Joksaite S, Yang S, Howarth P, Van Dyke MK. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur Respir J*. 2020 Oct 15;56(4):2000151.
17. 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 Oct 29;388(10056):2115-2127.
18. 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 Oct 29;388(10056):2128-2141.
19. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-2458.
20. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-2496.
21. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-2485.
22. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021.
23. 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(7):650-660.
24. Couillard S, Jackson DJ, Pavord ID, Wechsler ME. Choosing the Right Biologic for the Right Patient With Severe Asthma. *Chest*. 2025 Feb;167(2):330-342.
25. 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 Sep;148(3):790-798.
26. 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 Oct 28;385(18):1656-1668.
27. Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, et al. Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med*. 2024 Dec 19;391(24):2337-2349.