Současný a budoucí vývoj ve farmakoterapii astmatu

Tomáš Balner

Souhrn

Bronchiální astma je heterogenní chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest, které i přes pokrok ve standardní inhalační léčbě zůstává u části nemocných nedostatečně kontrolované. V posledních letech proto došlo k výraznému rozvoji biologické léčby cílené především na zánět 2. typu. Současně však narůstá význam nových terapeutických směrů zaměřených na upstream mediátory, multispecifické molekuly, dlouhodobě působící přípravky a alternativní aplikační cesty. Tento přehledový článek shrnuje současné možnosti biologické léčby těžkého astmatu a podrobně rozebírá nové a experimentální molekuly s důrazem na aktuální stav klinického hodnocení.

Klíčová slova: bronchiální astma / biologická léčba / zánět 2. typu / alarminy / nanobody / klinické hodnocení / personalizovaná medicína

Summary

Bronchial asthma is a heterogeneous chronic inflammatory airway disease that, despite advances in standard inhaled therapy, remains inadequately controlled in a proportion of patients. In recent years, therefore, there has been significant development of biologic therapy targeted primarily at type 2 inflammation. Simultaneously, however, the importance of new therapeutic approaches directed at upstream mediators, multispecific molecules, long-acting agents, and alternative routes of administration is increasing. This review article summarizes current options for biologic therapy of severe asthma and discusses in detail new and experimental molecules with emphasis on the current state of clinical evaluation.

Key words: bronchial asthma / biologic therapy / type 2 inflammation / alarmins / nanobodies / clinical evaluation / personalized medicine

Úvod

Bronchiální astma patří mezi nejčastější chronická onemocnění dýchacích cest a představuje významnou medicínskou i socioekonomickou zátěž. Přestože základ léčby tvoří inhalační kortikosteroidy v kombinaci s bronchodilatancii, významná část pacientů nedosahuje dostatečné kontroly onemocnění ani při optimálně vedené terapii. Právě tato skupina nemocných stojí v centru současného vývoje nových léčiv, jehož cílem je nejen redukce výskytu symptomů a exacerbací, ale také omezení potřeby systémových kortikosteroidů, zlepšení plicních funkcí a dosažení klinické remise.

V klinické praxi se dnes léčebné rozhodování stále více opírá o fenotypizaci a endotypizaci onemocnění. Klíčový význam mají biomarkery zánětu 2. typu, zejména počet eozinofilů v periferní krvi, celková hodnota imunoglobulinu E (IgE), frakce vydechovaného oxidu dusnatého (FeNO) a přítomnost komorbidit, jako jsou chronická rinosinusitida s nosní polypózou nebo atopická dermatitida. Právě na tomto podkladě se rozvinula cílená biologická léčba, která zásadně změnila prognózu části pacientů s těžkým astmatem.

Hlavním omezením stávajících biologických léčiv je jejich zaměření téměř výhradně na zánět typu 2 (T2-high), což ponechává bez cílené terapie 20–30 % těžkých astmatiků s non-T2 (T2-low) endotypy (neutrofilním zánětem), které jsou často rezistentní k léčbě kortikosteroidy.

Klinická remise jako nový terapeutický cíl

Vedle klasických ukazatelů účinnosti, jako jsou exacerbace, potřeba perorálních kortikosteroidů a změna plicních funkcí, se v posledních letech prosazuje koncept klinické remise astmatu na léčbě. Tato remise bývá nejčastěji definována jako stav bez exacerbací, bez nutnosti systémových kortikosteroidů, s dobrou kontrolou symptomů a stabilní nebo zlepšenou plicní funkcí po předem stanovené období.

Interpretace tohoto cíle však vyžaduje opatrnost, protože jednotlivé studie používají rozdílné definice remise a odlišné vstupní charakteristiky populací. Různé studie a meta-analýzy uvádějí, že klinické remise (definované obvykle jako stav bez symptomů a exacerbací při stabilní plicní funkci a bez nutnosti užívat systémové kortikosteroidy) dosahuje

pouze 30–40 % pacientů na biologické léčbě. Hlavními bariérami, které brání dosažení kontroly nebo remise, bývají závažnější průběh onemocnění, horší výchozí plicní funkce nebo přítomnost komorbidit.

Současné možnosti biologické léčby

Současná biologická léčba těžkého astmatu je založena především na ovlivnění klíčových drah zánětu 2. typu. V klinické praxi jsou etablovány přípravky zaměřené proti IgE, interleukinu 5 (IL-5), receptoru pro IL-5, receptorům pro IL-4/IL-13 a thymickému stromálnímu lymfopoetinu (TSLP).

Omalizumab je určen zejména pro pacienty s těžkým alergickým astmatem a představoval historicky první široce používané biologikum v této indikaci. U eozinofilního fenotypu se uplatňují mepolizumab, reslizumab a benralizumab, které různými mechanismy snižují aktivitu a přežívání eozinofilů. Dupilumab blokuje receptor IL-4Rα, a tím současně zasahuje signalizaci IL-4 i IL-13, což rozšiřuje jeho účinnost i na některé komorbidity spojené se zánětem 2. typu.

Tezepelumab, zaměřený proti TSLP, představuje důležitý posun směrem k upstream zásahu do zánětlivé kaskády. Jeho klinický význam spočívá mimo jiné v tom, že může být účinný i u části pacientů s nižší expresí tradičních biomarkerů zánětu 2. typu, ačkoli největší efekt bývá nadále pozorován u biologicky aktivnějších fenotypů.

Nově je třeba mezi klinicky relevantní léčiva zařadit také depemokimab, který byl v prosinci 2025 schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) jako přídatná udržovací léčba těžkého astmatu s eozinofilním fenotypem u pacientů ve věku od 12 let. Depemokimab je prvním ultradlouze působícím biologikem v této indikaci s dávkováním dvakrát ročně, což představuje významný praktický posun v dlouhodobé péči.

Nové směry farmakoterapie

Současný vývoj lze zjednodušeně rozdělit do několika hlavních směrů: rozšíření upstream cílení na alarminy a související dráhy, vývoj bispecifických a multispecifických molekul, snahu o prodloužení dávkovacích intervalů a hledání inhalačních či perorálních alternativ ke klasickým monoklonálním protilátkám.

Tento vývoj odráží nejen biologickou komplexitu astmatu, ale také praktické potřeby dlouhodobé péče. Vedle maximalizace účinnosti je cílem zlepšit adherenci, snížit léčebnou zátěž nemocných a rozšířit terapeutické možnosti u pacientů, kteří nereagují optimálně na současná biologika.

Osa IL-33 a další upstream cíle

Po úspěchu anti-TSLP léčby se pozornost obrátila k dalším upstream mediátorům, zejména k dráze alarminu IL-33/ST2. Tato osa je biologicky velmi atraktivní, protože se podílí na časné aktivaci zánětlivé odpovědi a propojuje epitelové poškození s následnou aktivací efektorových buněk.

Dosavadní klinická data jsou však u IL-33 cílení méně konzistentní než u etablovaných T2 biologik. Přehled aktuálních výsledků ukazuje, že některé molekuly přinesly zajímavé signály účinnosti v podskupinách nemocných, avšak celkově zatím nelze hovořit o stejně robustně potvrzené terapeutické třídě, jakou představují anti-IL-5/IL-5R, anti-IL-4Rα nebo anti-TSLP strategie.

Itepekimab je v této skupině nadále důležitým kandidátem, zejména pro svůj biologický potenciál zasáhnout časné fáze epitelově zprostředkovaného zánětu, nicméně jeho skutečné místo v léčbě těžkého astmatu zatím zůstává nejasné. Astegolimab, blokující receptor ST2, rovněž ukázal zajímavé signály účinnosti ve fázi 2, včetně možného efektu i mimo klasické T2 biomarkerové vymezení, ale dosud neexistují data, která by opravňovala k jednoznačným klinickým závěrům.

Přestože tozorakimab cílí na IL-33 a unikátně blokuje jeho signalizaci přes receptory ST2 i RAGE/EGFR a jeví se jako racionálně navržená molekula s potenciálem zasáhnout širší spektrum biologických účinků IL-33, studie FRONTIER-3 fáze 2a nesplnila primární cílový ukazatel založený na změně FEV_1 (objem vzduchu usilovně vydechnutý za první sekundu), a klinická interpretace tak zůstává zdrženlivá.

Do širšího kontextu upstream vývoje lze zařadit i cílení na epitelový alarmin IL-25, který je funkčně spojen především s amplifikací zánětu 2. typu, podporou produkce IL-4, IL-5 a IL-13, eozinofilní odpovědí, tvorbou hlenu a bronchiální hyperreaktivitou.

Molekula SM17, zaměřená na IL-17RB neboli receptor pro IL-25, dokončila časnou fázi klinického hodnocení a její další význam bude záviset na tom, zda se preklinické (snížení infiltrace eozinofilů a sekrece Th2 cytokinů) a časné klinické signály promítnou do klinicky významných výsledků.

Bispecifické a multispecifické molekuly

Jedním z nejdynamičtějších směrů současného vývoje je konstrukce molekul schopných současně inhibovat více zánětlivých drah. Teoretickou výhodou takového přístupu je možnost zasáhnout jak časné spouštěče zánětu, tak jeho efektorovou fázi, a tím zvýšit pravděpodobnost hlubší a stabilnější léčebné odpovědi.

Nejpokročilejším představitelem této koncepce je lunsekimig, bispecifický nanobody VHH (variabilní doména protilátek s těžkým řetězcem) zaměřený současně na TSLP a IL-13. Podle výsledků zveřejněných společností Sanofi v dubnu 2026 splnily studie fáze 2b u středně těžkého až těžkého astmatu primární i klíčové sekundární cíle, včetně redukce exacerbací a zlepšení plicních funkcí, přičemž bezpečnostní profil byl hodnocen jako příznivý.

Lunsekimig tak již nelze popisovat jako čistě raný experimentální projekt. Naopak se zařadil mezi klinicky nejpokročilejší kandidáty nové generace a jeho další vývoj bude pečlivě sledován, zejména ve vztahu k tomu, zda kombinované upstream a downstream cílení přinese měřitelný přínos oproti současným zavedeným biologikům.

Další molekuly této kategorie se nacházejí v časnějších fázích vývoje. Tilrekimig (PF-07275315) představuje trispecifickou protilátku cílící současně na TSLP, IL-4 a IL-13, tedy na kombinaci drah s klíčovým významem pro zánět 2. typu. Koncepčně jde o velmi ambiciózní přístup, který by mohl nabídnout hlubší supresi T2 zánětu než jednotlivě cílené přípravky, klinická data však zatím zůstávají limitovaná ranějšími fázemi hodnocení.

Do této skupiny lze zařadit také HXN-1011, biparatopickou anti-TSLP molekulu s vysokou afinitou, a preklinické projekty IBI3002 a RC1416, které kombinují cílení na TSLP/IL-4R, respektive IL-4R/IL-5. Dosavadní důkazy jsou převážně experimentální a bez přímého dopadu na současnou klinickou praxi.

Dlouhodobě působící biologika

Vedle depemokimabu, který je již schváleným léčivem, pokračuje vývoj dalších dlouhodobě působících biologik, jež mohou dále rozšířit spektrum možností snižování léčebné zátěže. Dalším zajímavým kandidátem je verekitug, dlouhodobě působící protilátka zaměřená na receptor TSLP. Podle dostupných zpráv zveřejněných v roce 2026 vedly pozitivní výsledky u těžkého astmatu k postupu programu do fáze III, což z této molekuly činí jednoho z hlavních konkurentů v oblasti upstream biologické léčby.

Inhalační biologika a nanobody

Vývoj inhalačních biologik sleduje myšlenku dosažení vysoké lokální koncentrace léčiva v dýchacích cestách při omezení systémové expozice. Z farmakologického hlediska jsou pro tento přístup atraktivní zejména menší molekulární formáty, například nanobody nebo fragmenty protilátek.

V této oblasti si zaslouží pozornost LQ036, inhalační nanobody zaměřený proti IL-4R, u něhož časná klinická data naznačila rychlý farmakodynamický účinek a zlepšení vybraných funkčních parametrů. Pokud budou tyto výsledky potvrzeny v navazujících studiích, může jít o důležitý krok směrem k lokálně cílené biologické terapii bez nutnosti injekční aplikace.

LQ043, inhalační anti-TSLP nanobody, zůstává ve velmi rané fázi vývoje a je zatím doložen převážně preklinickými daty.

Je však třeba zdůraznit, že ne všechny projekty v této oblasti vedly k přesvědčivému klinickému úspěchu. U ecleralimabu (CSJ117), inhalačně podávaného anti-TSLP fragmentu, byla sice v časnějších studiích popsána biologická aktivita, avšak pozdější vývoj nepřinesl očekávaný průlom v léčbě těžkého nekontrolovaného astmatu.

Tato zkušenost ukazuje, že technologická elegance sama o sobě nezaručuje klinický přínos. U budoucích inhalačních biologik proto bude rozhodující, zda se podaří prokázat nejen farmakodynamický efekt, ale i jasně klinicky relevantní dopad na exacerbace, kontrolu symptomů a plicní funkce.

Malé molekuly a nové intracelulární cíle

Paralelně s biologickou léčbou probíhá vývoj malých molekul zaměřených na intracelulární signální dráhy. Zvažovány jsou zejména inhibitory Janusovy kinázy (JAK), Brutonovy tyrozinkinázy (BTK) a tyrozinkinázy KIT, případně experimentální degradéry STAT6, které by teoreticky mohly nabídnout perorální nebo inhalačně podávanou alternativu k injekční biologické terapii.



Ilustrační foto. Zdroj: iStock

Rilzabrutinib, perorální inhibitor BTK, je jedním z nejzajímavějších kandidátů této skupiny, protože časná klinická data naznačila rychlý nástup účinku a potenciál ovlivnit průběh onemocnění i po úpravě standardní inhalační léčby. Přesto zatím nejde o léčivo s dostatečně robustní evidencí pro širší klinické použití a jeho další vývoj bude klíčový pro posouzení skutečné hodnoty BTK inhibice u astmatu.

Masitinib, inhibitor KIT, je relevantní především v kontextu mastocytární aktivace a těžkého refrakterního astmatu. Dosavadní výsledky naznačily snížení četnosti těžkých exacerbací, zejména u pacientů závislých na systémových kortikosteroidech, ale jeho širší zařazení do léčebných algoritmů bude vyžadovat přesnější vymezení vhodné cílové populace.

Z experimentálních přístupů vzbuzují pozornost také degradéry STAT6, například KT-621. Tento typ molekul je zajímavý tím, že cílí na klíčový intracelulární přenašeč signalizace IL-4 a IL-13, a mohl by tak nabídnout novou perorální cestu ovlivnění T2 zánětu. Zatím však jde o koncept doložený především preklinickými daty, a proto je vhodné jej uvádět jako perspektivní směr spíše než bezprostředně klinicky využitelnou strategii.

Diskuse

Současný vývoj farmakoterapie astmatu ukazuje posun od lineárního modelu léčby k vysoce individualizovanému přístupu založenému na biologické podstatě onemocnění. Největší klinický přínos mají nadále léčiva cílená na zánět 2. typu, avšak rozdíly mezi jednotlivými mechanismy účinku, dávkovacími schématy a profilem komorbidit stále více ovlivňují volbu léčby v běžné praxi.

Za nejvýznamnější praktický posun posledního období lze považovat zařazení depemokimabu do klinické praxe a nástup pokročilých multispecifických molekul. Depemokimab přináší nové řešení v otázce adherence a léčebné zátěže, zatímco lunsekimig představuje model kombinovaného zásahu do více úrovní zánětlivé odpovědi.

Závěr

Farmakoterapie těžkého astmatu vstupuje do období rychlé specializace, v němž se propojují biomarkerově řízená indikace, cílené biologické zásahy a snaha o dlouhodobou stabilizaci onemocnění při co nejmenší léčebné zátěži. Nové molekuly, zejména již schválený depemokimab, lunsekimig a verekitug, ukazují, že další klinicky významné rozšíření možností léčby je reálně dosažitelné.

Do budoucna lze očekávat další rozvoj multispecifických molekul, dlouhodobě působících přípravků a nových strategií pro dosud hůře řešitelné fenotypy onemocnění. Klíčovým předpokladem pro jejich úspěšné zavedení však zůstane přesná identifikace pacientů, kteří z konkrétní cílené intervence skutečně profitují.

MUDr. Tomáš Balner
Oddělení alergologie a klinické imunologie,
Fakultní nemocnice Ostrava
Ústav laboratorní medicíny, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita
E-mail: tomas.balner@fno.cz

Literatura

Agache I, Zemelka-Wiacek M, Gawlik R, et al.; CSEA3 Expert Group. Targeted Treatment in Asthma—Opportunities and Challenges. J Allergy Clin Immunol Pract 2026;14:76–93. DOI: 10.1016/j.jaip.2025.11.023.
Ahn T, Lee DH, Kim GA, et al. Non-invasive strategy: Developing a topical IL-4Rα-specific nanobody for the treatment of allergic airway diseases. Mater Today Bio 2024;27:101148. DOI: 10.1016/j.mtbio.2024.101148.
Canonica GW, Ortega-Martell JA, Villarreal-Gonzáles RV, et al. What is new on the horizon for the biologic therapies world: New treatments at the starting blocks — A WAO State of the Art. World Allergy Organization J 2026;19:101349. DOI: 10.1016/j.waojou.2026.101349.
Deiteren A, Krupka E, Bontinck L, et al. A proof-of-mechanism trial in asthma with lunsekimig, a bispecific NANOBODY molecule. Eur Respir J 2025;65:2401461. DOI: 10.1183/13993003.01461-2024.
Faria N, Costa MI, Fernandes AL, et al. Biologic Therapies for Severe Asthma: Current Insights and Future Directions. J Clin Med 2025;14:3153. DOI: 10.3390/jcm14093153.
Hammad H, Ahmed E, Lambrecht BN. Immunotherapy for asthma. Nat Immunol 2025;26:1233–1245.
He XY, Han MM, Zhao YC, et al. Surface-engineered mesenchymal stem cell for refractory asthma therapy: Reversing airway remodeling. J Controll Release 2024;376:972–984. DOI: 10.1016/j.jconrel.2024.10.056.
Al-Sheakly BKS, Sharif-Askari FS, Sharif-Askari NS, et al. The potential role of nanobodies in asthma therapy. Front Pharmacol 2025;15:1510806. DOI: 10.3389/fphar.2024.1510806.
Komori HK, Ortega H. Potential of alarmin-targeted bispecific and combination therapies in airway disease. Front Allergy 2025;6:1700060. DOI: 10.3389/falgy.2025.1700060.
Shaibie NA, Mohamed Faizal NDF, Buang F, et al. Inhaled biologics for respiratory diseases: clinical potential and emerging technologies. Drug Deliv Transl Res 2025;15:4098–4114.
Rhoads SL, Seluk L, Wechsler ME. Asthma therapeutics: Past, present, and future. Pharmacol Rev 2025;77:100062. DOI: 10.1016/j.pharmr.2025.100062.
Shen HL, Wang XL, Liu YH, et al. Dual-epitope targeting of TSLP to simultaneously block TSLPR and IL-7Rα with a Biparatopic nanobody. Int Immunopharmacol 2025;165:115474. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.115474.
Stevens WW, Wechsler ME, Carr T. Biologic Therapies for Severe Asthma: Current Insights and Future Directions. J Allergy Clin Immunol Pract 2026;14:387. DOI: 10.1016/j.jaip.2025.12.011.
Tomasello A, Szefler SJ, Cahill KN. Emerging Systemic Treatments for Asthma and Allergic Diseases: New Tricks, Same Dog? J Allergy Clin Immunol Pract 2026;14:325–335. DOI: 10.1016/j.jaip.2025.08.022.
Vărut RM, Dalia D, Radivojevic K, et al. Targeted Biologic Therapies in Severe Asthma: Mechanisms, Biomarkers, and Clinical Applications. Pharmaceuticals 2025;18:1021. DOI: 10.3390/ph18071021.
Zhu M, Ma L, Gai J, et al. Preclinical and phase I randomized study of a potent inhalable nanobody targeting TSLP for the treatment of airway inflammation. J Allergy Clin Immunol 2025;156.1314–1327.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2025.06.024.
Yu M, Chen P, Jin Y, et al. A Bispecific Antibody Blocking Both TSLP and IL-4Rα for the Treatment of Allergic Inflammatory Diseases. Cells 2025;14:1747. DOI: 10.3390/cells14221747.
Zhu M, Ma L, Zhong P, et al. A novel inhalable nanobody targeting IL-4Rα for the treatment of asthma. J Allergy Clin Immunol 2024;154:1008–1021. DOI: 10.1016/j.jaci.2024.05.027.