NUCALA

Dva roky zkušeností s mepolizumabem

Obsah

Milan Teřl
Biologická léčba těžkého eozinofilního astmatu – okraj nebo střed zájmu alergologů a pneumologů? 4

Studie MENSA. Mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu redukuje riziko exacerbací a zlepšuje kvalitu života i kontrolu astmatu 6

Studie SIRIUS. Mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu snižuje potřebu systémových kortikosteroidů 8

Studie COLUMBA. Mepolizumab potvrdil i v dlouhodobé perspektivě efektivitu i bezpečnost doloženou ve studii DREAM 10

Studie COSMEX. Bezpečnost a účinnost mepolizumabu z dlouhodobého pohledu 12

Mepolizumab u těžkého eozinofilního astmatu – vliv na kvalitu života spojenou se zdravím. Výsledky studie MUSCA 15

Mepolizumab v reálné klinické praxi 17

Barbora Jakubíčková
Dva roky zkušeností s mepolizumabem (Nucala) na naší klinice – kazuistika pacientky 19

Eva Voláková
Dlouhá cesta ke kontrole astmatu 21

Alena Zimulová
Biologická terapie těžkého refrakterního asthma bronchiale v těhotenství 25

Biologická léčba těžkého eozinofilního astmatu – okraj nebo střed zájmu alergologů a pneumologů?

Vážené kolegyně, vážení kolegové, alergologové a pneumologové, Almanach, který se Vám právě dostává do rukou, vychází u příležitosti dvouletého výročí, kdy byl do klinické praxe v České republice zaveden první biologický lék, určený k léčbě těžkých forem eozinofilního astmatu – mepolizumab (Nucala).

Protože se možná domníváte, že se Vás tato problematika netýká, dovolím si pokračovat v lehce provokativním tónu obsaženém již v názvu úvodníku.

Uvedená problematika se většiny z Vás týká.

Je sice pravdou, že z hlediska četnosti stojí těžké eozinofilní astma skutečně na okraji každodenních problémů v ambulancích jak alergologů, tak i pneumologů, protože pouze cca 2 % astmatiků mají těžké eozinofilní astma.

Avšak z hlediska konkrétních lidských osudů představují tito pacienti velmi závažný problém, kterému jste většina z Vás minimálně několikrát do roka vystaveni – v každé stovce astmatiků jsou skryti průměrně dva, jejichž potenciálně až fatální osud je doslova ve Vašich rukou.

V uvedeném kontextu je pojata i skladba Almanachu a tento úvodník. Vedle výsledků exaktních, ale „anonymních" mezinárodních studií, které dokladují účinnost a bezpečnost anti-eozinofilní léčby mepolizumabem nejen z krátkodobého, ale i dlouhodobého hlediska, je Almanach doplněn třemi konkrétními lidskými osudy pacientů z České republiky v podobě ilustrativních kazuistik, jejichž autorkami jsou kolegyně ze sítě center pro obtížně léčitelné astma.

Ve vlastním úvodníku je k jednotlivým prezentovaným kazuistikám připojen komentář a v závěru pragmatický souhrn a podněty pro běžnou klinickou praxi.

Uvedené kazuistiky (a zkušenosti z národních center v ČR) nejen potvrzují, ale v mnohém i pozitivně překonávají výsledky prezentovaných studií přínosu biologické anti-eozinofilní léčby, konkrétně především:

- redukce nálože systémové kortikoterapie (minimálně na cca polovinu),
  a to za současného:
- poklesu četnosti a tíže exacerbací (opět minimálně na cca polovinu),
- zlepšení kvality života,
- minimálních nežádoucích účinků, srovnatelných s podáváním placeba.

Kazuistika MUDr. Evy Volákové z plicní kliniky v Olomouci m.j. pěkně ilustruje řadu síťovitě spjatých okolností s praktickými dopady. Každé alergické astma je ve své podstatě eozinofilní, avšak u lehčích forem eozinofilie nebývá v periferní krvi přítomna, a i v průduškách po zavedení IKS rychle ustupuje. V dané kazuistice, kdy se jedná o alergické astma s mykotickou senzibilizací, je permanentní přítomnost plísňového alergenu v těle nemocné (daná kolonizací dýchacích cest) tak intenzivně senzibilizující, že koncentrace specifických IgE byly natolik vysoké, že přesahovaly indikační možnosti anti-IgE léčby (700, resp. 1 500 IU). Zároveň ale kolonizující plísní navozená eozinofilie byla tak výrazná, že „odolávala" nejen vysokým dávkám IKS, ale i systémové kortikoterapii (SKT). U prezentované pacientky se proto eozinofilie stala cílem biologické anti-IL 5 léčby. Léčba mepolizumabem vedla – ve shodě s v Almanachu uvedenými studiemi – k významné redukci (resp. úplnému vymizení) exacerbací, a to za současné redukce dlouhodobé SKT, která navozovala imunokompromitaci, usnadňující cestu nejen k recidivujícím respiračním infekcím, ale i chronické infekci oportunním mykobakteriem.

Velmi zajímavá a poutavá kazuistika MUDr. Aleny Zimulové z alergologické ambulance při plicním oddělení nemocnice ve Zlíně rovněž ilustruje pravidelně se vyskytující efekty biologické léčby na redukci exacerbací a kortikosteroidní nálože. Přispívá rovněž k otázce bezpečnosti léčby, zvláště pak její ev. indikace u těhotných. Žádné z antiastmatických biologik není k dnešku schváleno pro apriorní indikaci u těhotných žen. Pouze u anti-IgE protilátky (omalizumab, Xolair) je v SPC uvedeno, že pokud žena otěhotní v průběhu již zavedené léčby, nemusí být tato léčba přerušena. U ostatních biologik, včetně mepolizumabu, nejsou pro obdobné případy pro nedostatek dat konkrétní doporučení.

Kazuistika MUDr. Barbory Jakubíčkové z brněnské plicní kliniky dokladuje, že zavedení biologické léčby může vést k úplnému „znovuzrození" se zásadním obratem doposud nepříznivě probíhajícího onemocnění. Zmiňovaná možnost home-use (domácího podávání) ve formě předplněných stříkaček nebo autoinjektorů nejen šetří čas a zvyšuje komfort obou stran – pacientů i zdravotníků, ale v dnešní době se stává aktuální i z hlediska snížení rizika při cestování do center, včetně ev. nozokomiálních infekcí.

Pragmatická doporučení pro klinickou praxi

Do centra pro obtížně léčitelné astma by měli být odeslání všichni nemocní, u nichž se při nejlepší snaze nedaří uvést jejich astma pod kontrolu vysokými dávkami IKS + LABA a ev. další přídatnou léčbou.

Nejlepší snaha představuje především: *řádnou edukaci, *kontrolu adherence k léčbě a inhalační techniky a dále *ovlivnění významných komorbidit a nepříznivých expozic a pokud možno rovněž *základní fenotypizaci, t.j. vyšetření eozinofilie a alergie.
Nedostatečná kontrola – v praxi je představována především pacienty, kteří navzdory uvedenému mají časté těžké **exacerbace** a/nebo u nich již probíhá **dlouhodobá systémová kortikoterapie (SKT)**.
Vysoké dávky IKS začínají již na dávce ekvivalentní 800 µg budesonidu.

Zdrojem největších potíží je pro lékaře v centrech pro obtížně léčitelné astma dokladování některých podmínek tzv. úhradových kritérií, stanovených SÚKL (Státním ústavem pro kontrolu léčiv).

Jedná se především o průkazné dokladování *eozinofilie periferní krve, *exacerbací a ev. *dlouhodobé systémové kortikoterapie ve zdravotnické dokumentaci pacienta.
Eozinofilie v minimální výši absolutního počtu eozinofilů ≥300 µl krve musí být prokázána alespoň 1× v posledních 12 měsících, ev. u pacientů na dlouhodobé SKT v období 12 měsíců před jejím zavedením.

Zdrojem problémů je především skutečnost, že hodnoty eozinofilů v krvi jsou (podstatně více než hodnoty specifických IgE) velmi variabilní a bývají významně redukovány nejen systémovou, ale v případě vyšších dávek i inhalační kortikoterapií a „z eozinofilního astmatika se tak při povrchním posouzení stane astmatik non-eozinofilní".

Proto je doporučováno vyšetřovat diferenciální rozpočet leukocytů opakovaně – nejlépe při exacerbacích – a to vždy dříve, než je eskalována léčba, především systémovými kortikosteroidy – viz dále.

Oproti dokladování eozinofilie je dokladování alergie méně problematické. Systémová kortikoterapie je sice kontraindikací spolehlivého hodnocení kožních testů, nebrání však provedení laboratorního vyšetření specifických IgE, nebo tzv. molekulárních komponent – což je již vhodné ponechat na pracovištích specializovaných center.

Exacerbace musí být dokumentovány ošetřením ve zdravotnickém zařízení, musí být „těžké" (t.j. s nutností minimálně třídenního podávání systémové kortikoterapie) a musí být minimálně 3–4 v posledních 12 měsících.

Nepostačuje pouhý údaj o „užití SKT" v rámci např. písemného akčního plánu léčby nebo jednorázové podání infuze. Pacient musí být ošetřen/vyšetřen ve zdravotnickém zařízení v průběhu exacerbace – což si revizní lékaři zdravotní pojišťovny mohou ověřit nejen dle vykázaných výkonů, ale i cílenou kontrolou zdravotnické dokumentace.

Dlouhodobou systémovou kortikoterapií je míněno užívání (!) systémových kortikosteroidů z indikace astmatu v souhrnu nejméně 6 měsíců v posledních 12 měsících. Vykřičník za slovem užívání je mementem – revizní lékaři dnes mají možnost sledování nejen vlastní preskripce, ale i vydání, resp. vyzvednutí léku v lékárně.

Největší problém představují pro centrové lékaře dlouhodobě (někdy až desetiletí!) kortikodependentní astmatici, u nichž nikdy nebyl nebo není k dohledání diferenciální rozpočet krevního obrazu.

Z pragmatických důvodů doporučujeme, nejen pro usnadnění práce personálu center, ale v zájmu samotných pacientů, aby se i oni sami ev. spolupodíleli na prošlapání cesty ke své biologické léčbě. Konkrétně tím, aby se snažili – přiměřeně konkrétním okolnostem – přispět k tomu, aby vyšetření diff. KO bylo u nich provedeno i v případech, kdy k exacerbaci dojde v situacích, kdy z různých důvodů nemůže být odběr krve proveden u Vás/ošetřujícího specialisty (vzdálenost, odpolední hodiny, víkendové dny, dovolená/cestování, akutní ošetření v nemocnicích atd.).

Pro tyto situace pacienty náležitě poučujeme a v lékařské zprávě uvádíme následující formulaci, určenou nejen pro registrující praktické lékaře: „***Prosíme, aby jmenované(mu) byl v případě zhoršení astmatu proveden odběr krve na diferenciální rozpočet krevního obrazu, zvláště před ev. podáním či navýšením systémové kortikoterapie****. Uvedené vyšetření je nezbytné k možnosti zavedení biologické léčby.*"

Pacient přinášející laboratorní nález, dokumentující významnou eozinofilii, si tak sám může přinést klíč ke své biologické léčbě.

Na závěr je vhodné zdůraznit, že dvě z prezentovaných kazuistik se týkají nemocných, které přesahují hranici 65 let – na biologickou léčbu astmatu není nikdy pozdě...

Přeji Vám, vážené kolegyně a kolegové, příjemné a inspirativní čtení.

Milan Teřl

Studie MENSA

Mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu redukuje riziko exacerbací a zlepšuje kvalitu života i kontrolu astmatu

Obrovský rozvoj biologické léčby přinesl do terapeutické praxe celou řadu nových léčiv. Jsme tak dnes svědky razantně se rozšiřujících možností léčby řady onemocnění. Imunoterapie s využitím monoklonálních protilátek patří mezi nejperspektivnější směry. Monoklonální protilátky se dnes uplatňují v řadě indikací, v transplantologii, onkologii, revmatologii i při léčbě řady autoimunitních chorob.

Pro léčbu různých fenotypů astmatu dnes máme k dispozici již několik monoklonálních protilátek – omalizumab, reslizumab, benralizumab a mepolizumab, a další molekuly jsou ve vývoji.[4]

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti IL-5, který blokádou tohoto cytokinu reguluje růst, diferenciaci a přežívání eozinofilů.[5] Mepolizumab (Nucala) je indikován jako přídatná léčba těžkého refrakterního eozinofilního astmatu u dospělých a dětí od 6 let.[1]

Zdravotní pojišťovna stanovila u nás podmínky úhrady tak, že je aktuálně hrazen v léčbě dospělých pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem, kteří dodržují zákaz kouření, mají v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby dokumentováno nejméně 300 eozinofilů/mikrolitr periferní krve a mají dokumentované nejméně 4 těžké exacerbace astmatu v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a přidané udržovací léčbě, nebo užívají perorální kortikosteroidy v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednisonu denně po dobu alespoň 6 měsíců před zahájením léčby. Léčbu mepolizumabem je třeba vyhodnotit po každých 12 měsících léčby.[2]

Účinnost a bezpečnost léčby mepolizumabem byla sledována v několika klinických studiích. Studie MENSA testovala účinnost a bezpečnost mepolizumabu v léčbě těžkého eozinofilního astmatu.[3]

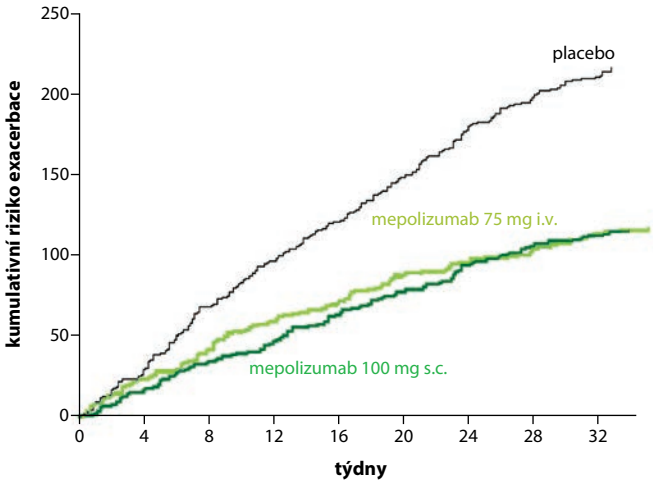
MENSA byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie, jejímž primárním cílem bylo vyhodnotit, zda mepolizumab je schopen u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem a exacerbacemi léčených vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů snížit riziko exacerbací astmatu.

Ve studii bylo sledováno 576 pacientů ve věku 12–82 let. V případě dospělých bylo vstupní podmínkou FEV_1 alespoň 80 % NH (u dětí FEV_1 nad 90 % NH nebo FEV_1/FVC nad 0,8), minimálně dvě exacerbace astmatu vyžadující léčbu perorálními kortikosteroidy v předchozích 12 měsících a eozinofilie minimálně 150 buněk/µl v čase screeningu nebo 300 buněk/µl v období předchozího roku.

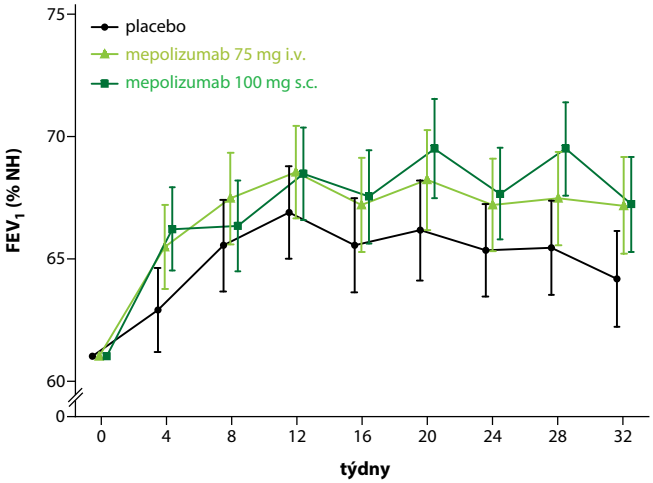
Nemocní si zachovali stávající antiastmatickou terapii a při vstupu do studie byli randomizováni k léčbě 75 mg intravenózně podávaného mepolizumabu, 100 mg subkutánně podávaného mepolizumabu nebo placeba každé 4 týdny po dobu 32 týdnů. Při každé návštěvě bylo provedeno spirometrické a hematologické vyšetření a dotazník Asthma Control Questionnaire (ACQ-5). Při vstupní a závěrečné kontrole pacienta byl vyplněn St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), exacerbace byly definovány jako zhoršení astmatu, které si vyžádalo nejméně třídenní léčbu orálními glukokortikoidy nebo návštěvu pohotovosti či hospitalizaci. Sledovány byly pochopitelně i nežádoucí účinky a tolerance léčby.

Z 576 pacientů dokončilo léčbu 539 osob. Zaznamenáno bylo celkem 449 exacerbací astmatu. Průměrně se jednalo o 0,93 exacerbace/pacient/rok ve skupině léčené intravenózně podávaným mepolizumabem, 0,83 ve skupině se subkutánním me-

Obr. 1: Studie MENSA – počet exacerbací[3]



Obr. 2: Studie MENSA – změna FEV_1 v průběhu studie[3]



polizumabem a 1,74 ve skupině s placebem. Relativní redukce počtu exacerbací tak činila 47 % (95% CI 28–60) pro i.v. mepolizumab, resp. 53 % (95% CI 36–65) pro s.c. mepolizumab vůči placebu (obojí p<0,001). Užití mepolizumabu vedlo také ke snížení rizika exacerbací, které vedly k hospitalizaci (o 39 % pro i.v. mepolizumab a o 69 % pro s.c. mepolizumab).

Měření FEV_1, vyhodnocené ve 32. týdnu studie, ukázalo nárůst prebronchodilatačního FEV_1 o 100 ml (i.v. mepolizumab, p=0,02), resp. 98 ml (s.c. mepolizumab, p=0,03) v intervenovaných skupinách oproti placebu.

Dále bylo prokázáno zlepšení kvality života v intervenovaných skupinách, ve 100bodové škále SGRQ se jednalo o pokles o 6,4 (i.v.) resp. 7,0 (s.c.) bodu. Z hlediska kontroly astmatu došlo z původně obdobných hodnot v ACQ-5 dotazníku ke zlepšení u skupin pacientů léčených mepolizumabem. Tento trend byl pozorován již od 4. týdne studie a na konci studie činil rozdíl v šestibodovém ACQ-5 dotazníku 0,42 (i.v.), resp. 0,44 (s.c.) bodu (obojí p<0,001). Subanalýza ukázala, že u pacientů s počtem eozinofilů nad 500 buněk/µl vykázal mepolizumab ještě lepší výsledek.

Studie prokázala, že u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem léčených vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů je léčba mepolizumabem schopna razantně snížit počet exacerbací, zlepšit kvalitu života a vede k lepší kontrole astmatu.

Literatura

1. Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok. Souhrn údajů o přípravku.
2. Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok. Informace o podmínkách úhrady ZP. (online: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0209057&tab=prices)
3. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D. et al., for the MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosionophilic asthma. N Engl J Med 371: 1198–1207, 2014.
4. Pomocník alergologa a pneumologa 2019. Semily, GEUM, 2019.
5. Vašáková, M. Mepolizumab v léčbě plicních eozinofilií. Remedia 27, 1: 192–193, 2017.

Studie SIRIUS

Mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu snižuje potřebu systémových kortikosteroidů

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti IL-5, která blokádou tohoto cytokinu reguluje růst, diferenciaci a přežívání eozinofilů.[5] Mepolizumab (Nucala) je indikován jako přídatná léčba těžkého refrakterního eozinofilního astmatu u dospělých a dětí od 6 let.[1]

Zdravotní pojišťovna stanovila u nás podmínky úhrady tak, že je aktuálně hrazen v léčbě dospělých pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem, kteří dodržují zákaz kouření, mají v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby dokumentováno nejméně 300 eozinofilů/mikrolitr periferní krve a mají dokumentované nejméně čtyři těžké exacerbace astmatu v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a přidané udržovací léčbě, nebo užívají perorální kortikosteroidy v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednisonu denně po dobu alespoň 6 měsíců před zahájením léčby. Léčbu mepolizumabem je třeba vyhodnotit po každých 12 měsících léčby.[2]

V minulém čísle jsme představili výsledky studie MENSA, která prokázala, že u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem léčených vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů je léčba mepolizumabem schopna razantně snížit počet exacerbací a zlepšit kvalitu života.[3]

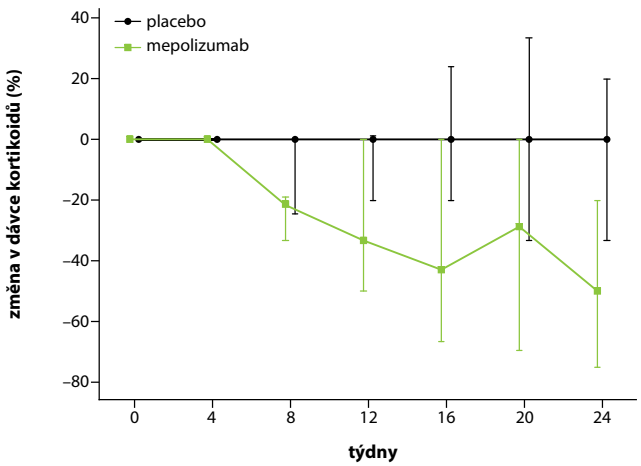
Studie SIRIUS si vzala za cíl otestovat, zda a v jaké míře je užití mepolizumabu u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem, které vyžaduje léčbu perorálními kortikosteroidy, schopno snížit potřebu těchto systémových kortikosteroidů.[6]

Studie sledovala 135 pacientů s těžkým eozinofilním astmatem, jejichž astma vyžadovalo v posledních šesti měsících podávání systémových kortikosteroidů (ekvivalentní dávce 5–35 mg prednisonu denně). Podmínkou zařazení do studie byla hladina 150 eozinofilů/µl při vstupu do studie nebo 300 eozinofilů/µl v období 12 měsíců před zařazením do studie. Současně byli pacienti pochopitelně léčeni vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů.

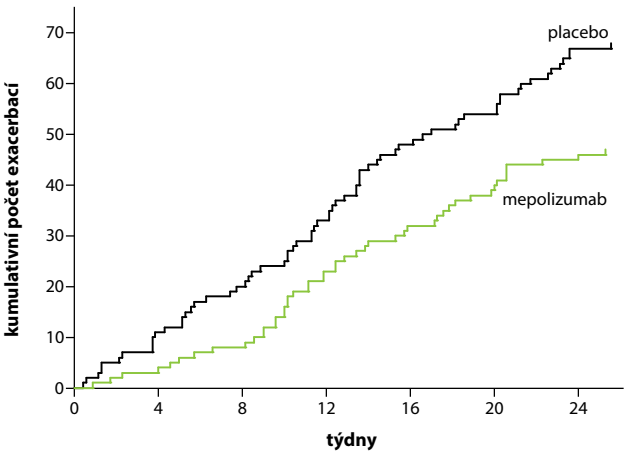
Studie SIRIUS (multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná) měla několik fází. V první, optimalizační, byla pacientům dávka systémových kortikosteroidů snížena na úroveň, která ještě nevedla ke zhoršování astmatu. Následně byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě 100 mg subkutánně podávaného mepolizumabu nebo placebem, a to s dávkováním jednou za 4 týdny. První 4 týdny studie byly považovány za indukční fázi a nebyly v ní redukovány dávky kortikosteroidů. Pro snižování dávek byla vyhrazena fáze redukční (4. až 20. týden studie), ve které byla podávána také sledovaná medikace mepolizumabem, resp. placebem. V pokračovací fázi (20. až 24. týden) již nebyly dávky dále upravovány a závěrečné vyhodnocení proběhlo v 32. týdnu studie.

Primárním sledovaným cílem studie byla redukce denní dávky systémových kortikosteroidů v závěru studie, tedy ve 20.–24. týdnu. Redukci dávky orálních kortikosteroidů o 90–100 % dosáhlo 23 % pacientů léčených mepolizumabem a 11 % na placebu, redukci dávky o 75–90 % dosáhlo 17 % pacientů na mepolizumabu a 8 % na placebu, žádná redukce dávky nebyla zaznamenána u 36 % pacientů na mepolizumabu a u 56 % na placebu. To znamenalo celkové OR (poměr šancí) pro redukci dávky glukokortikodů v případě mepolizumabu 2,39 (95% CI 1,25–4,56, p=0,008). Průměrné snížení dávky oproti výchozí hodnotě bylo ve skupině s mepolizumabem 50 %, zatímco ve skupině s placebem 0 %.

Obr. 1: Studie SIRIUS – změna v dávce systémových glukokortikoidů[6]



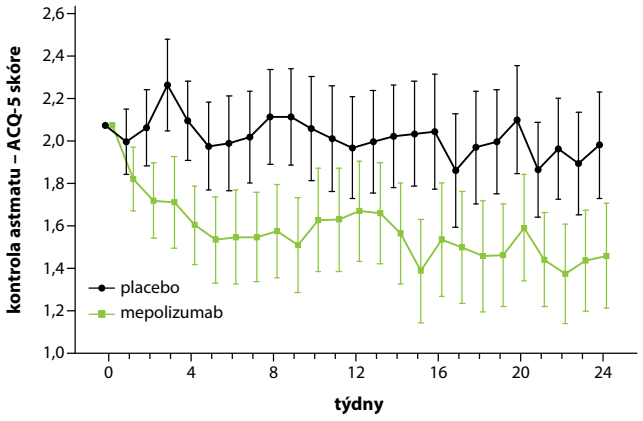
Obr. 2: Studie SIRIUS – kumulativní počet exacerbací[6]



Dále studie ukázala, že navzdory snížení dávky systémových kortikosteroidů ve skupině intervenované mepolizumabem došlo u těchto pacientů ke 32% snížení rizika exacerbací oproti skupině na placebu (1,44 exacerbací/rok versus 2,12 exacerbací/rok, RR 0,68, 95% CI 0,47–0,99, p=0,04). Současně došlo u této skupiny pacientů ke zlepšení kontroly astmatu (rozdíl v ACQ-5 o 0,52 bodu mezi skupinou s placebem a mepolizumabem). Kvalita života, reprezentovaná výsledky v SGRQ byla ve 24. týdnu studie zlepšena o 5,8 bodu ve skupině s mepolizumabem oproti placebu (95% CI -10,6 – -1,0, p=0,02). Bezpečnostní profil mepolizumabu byl podobný jako v případě placeba.

Mepolizumab tak prokázal, že je schopen u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem významně redukovat potřebu systémových kortikosteroidů, a to při současném zlepšení kontroly astmatu i kvality života nemocných.

Obr. 3: Studie SIRIUS – kontrola astmatu podle ACQ-5 skóre[6]



Literatura

1. Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok. Souhrn údajů o přípravku.
2. Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok. Informace o podmínkách úhrady ZP. (online: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0209057&tab=prices)
3. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D. et al., for the MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosionophilic asthma. N Engl J Med 371: 1198–1207, 2014.
4. Pomocník alergologa a pneumologa 2019. Semily, GEUM, 2019.
5. Vašáková, M. Mepolizumab v léčbě plicních eozinofilií. Remedia 27, 1: 192–193, 2017.
6. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J. et al., for the SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med 371, 13: 1189–1197, 2014.

Studie COLUMBA

Mepolizumab potvrdil i v dlouhodobé perspektivě efektivitu i bezpečnost doloženou ve studii DREAM

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti IL-5, která blokádou tohoto cytokinu reguluje růst, diferenciaci a přežívání eozinofilů.[5] Mepolizumab (Nucala) je indikován jako přídatná léčba těžkého refrakterního eozinofilního astmatu u dospělých a dětí od šesti let. U dospělých je schválen pro použití v subkutánních injekcích v dávce 100 mg jednou za čtyři týdny.[3,10]

Zdravotní pojišťovna stanovila u nás podmínky úhrady tak, že je aktuálně hrazen v léčbě dospělých pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem, kteří dodržují zákaz kouření, mají v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby dokumentováno nejméně 300 eozinofilů/mikrolitr periferní krve a mají dokumentované nejméně čtyři těžké exacerbace astmatu v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a přidané udržovací léčbě, nebo užívají perorální kortikosteroidy v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednisonu denně po dobu alespoň 6 měsíců před zahájením léčby. Léčbu mepolizumabem je třeba vyhodnotit po každých 12 měsících léčby.[4]

V minulosti jsme představili výsledky studie **MENSA**, která prokázala, že u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem léčených vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů je léčba mepolizumabem schopna razantně snížit počet exacerbací a zlepšit kvalitu života.[6,7]

Také jsme prezentovali výsledky studie **SIRIUS**, která prokázala, že mepolizumab je schopen u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem významně redukovat potřebu systémových kortikosteroidů, a to při současném zlepšení kontroly astmatu i kvality života nemocných.[8,9]

Studie **DREAM** byla mezinárodní, multicentrická, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie fáze IIb/III provedená v 813 centrech 13 zemí. Měla za úkol stanovit správné dávkovací rozmezí ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti mepolizumabu.

Studie zahrnula pacienty ve věku 12–74 let s anamnézou závažných exacerbací astmatu v anamnéze a prokázaným eozinofilním zánětem (nad 3 % eozinofilů ve sputu nebo koncentrace FENO nad 50 ppb, počet eozinofilů v periferní krvi nad 300 buněk na mikrolitr či rychlé zhoršení kontroly astmatu po méně než 25% snížení udržovací dávky kortikosteroidů). Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 : 1 k užití intravenózně podaného mepolizumabu v dávce 75, resp. 250, resp. 750 mg nebo placeba. Pacienti podstoupili 13 infuzí v čtyřtýdenních intervalech.[2]

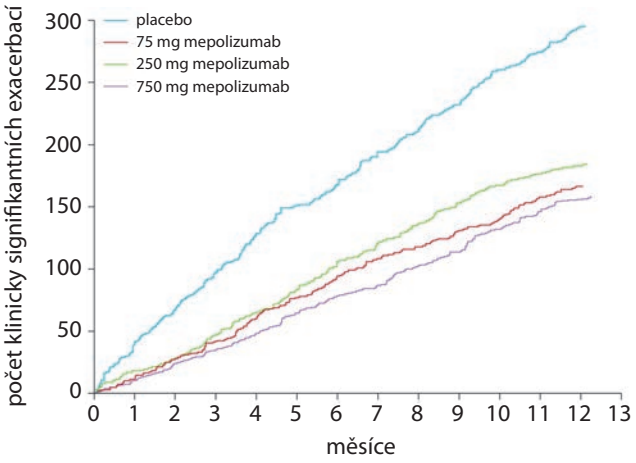
Cílem studie bylo sledovat četnost klinicky signifikantních exacerbací astmatu (definovaných jako potřeba užití perorálních kortikosteroidů nebo návštěva pohotovosti).

Celkem 621 pacientů bylo randomizováno do některé ze sledovaných skupin, 776 exacerbací astmatu bylo vyhodnoceno jako klinicky relevantní.[2]

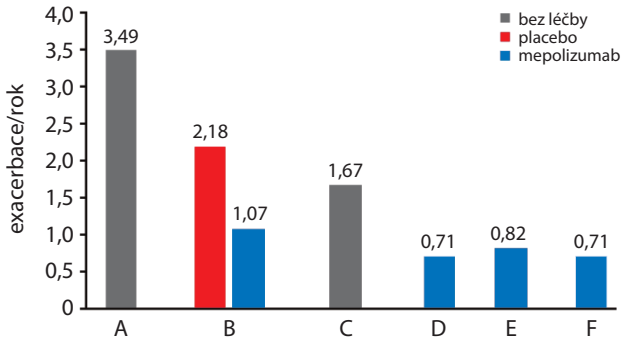
Ve skupině s placebem byla míra exacerbací 2,4 na pacienta/rok, na léčbě 75 mg mepolizumabu 1,24 na pacienta/rok (snížení o 48 %, 95% CI 31–61 %, p<0,0001), na léčbě mepolizumabem 250 mg 1,6 na pacienta/rok (snížení o 49 %, 95% CI 19–54 %, p=0,0005) a ve skupině se 750 mg mepolizumabu 1,15 na pacienta/rok (snížení o 52 %, 95% CI 36–64 %, p<0,0001).[2]

Bezpečnost a tolerance mepolizumabu byla dobrá, incidence závažných nežádoucích účinků byla v jednotlivých sledovaných skupinách obdobná, nejčastějším nežádoucím účinkem byla

Obr. 1: Studie DREAM – počet exacerbací v jednotlivých skupinách[2]



Obr. 2: Studie COLUMBA – míra exacerbací[1]



A – před léčbou, B – ve studii DREAM (týden 0–52), C – období bez léčby mezi studiemi DREAM a COLUMBA, D – COLUMBA (týden 0–52), E – COLUMBA (týden 53–104), F – COLUMBA (týden 105–156)

bolest hlavy a nazofaryngitida, nejčastějším s léčbou spojeným nežádoucím účinkem byla reakce v souvislosti s infuzí.[2]

Na studii DREAM, která sledovala účinnost mepolizumabu v perspektivě jednoho roku, navázala studie **COLUMBA** (publikovaná v letošním roce), která prodloužila sledování pacientů ze studie DREAM na období průměrně 3,5 let.[1]
COLUMBA byla otevřená bezpečnostní studie, v rámci které bylo pacientům podáváno 100 mg mepolizumabu subkutánně každé čtyři týdny (ke standardní péči), dokud nebyla naplněna kritéria pro ukončení léčby.

Bezpečnostní cíle studie zahrnuly frekvenci nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků zvláštního zájmu. Cíle hodnocení efektivity obsahovaly roční četnost exacerbací, změnu skóre v Asthma Control Questionnaire 5, počet eozinofilů v krvi.[1]

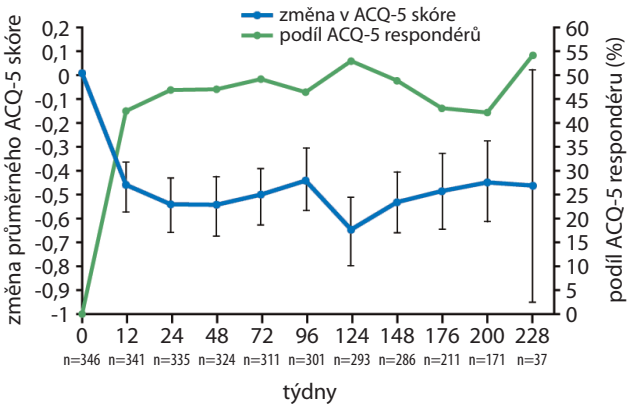
Do studie vstoupilo 347 pacientů dříve léčených ve studii DREAM (řada z nich v průběhu studie COLUMBA odešla v situaci, kdy léčba mepolizumabem začala být dostupná i komerčně mimo studii). V průměru byli sledováni 3,5 roku. Během léčby byly hlášeny nežádoucí příhody (AE) u 94 % pacientů (3 688 případů na 1 000 pacient-roků). Nejčastějšími byly infekce respiračního traktu (67 %), bolest hlavy (29 %), bronchitida (21 %) a zhoršení astmatu (27 %). U 28 % byl AE vztažen k léčbě. 79 (23 %) pacientů mělo alespoň jednou závažný nežádoucí účinek. Žádné ze šesti zaznamenaných úmrtí nemělo souvislost s mepolizumabem. S léčbou spojené nežádoucí účinky hlášené s četností vyšší než 3 % byly reakce v místě vpichu (12 %, 103 případu na 1 000 pacient-roků) a bolest hlavy (4 %, 30 případů na 1 000 pacient-roků).[1]

Pacienti, kteří byli ve studii sledováni 156 týdnů a více, měli četnost exacerbací 0,74/rok, tj. 56% redukci proti období bez léčby mezi studiemi DREAM a COLUMBA a 79% redukci oproti období před oběma studiemi.[1]

Skóre ACQ5 bylo redukováno pro celou sledovanou skupinu v průměru o 0,47 bodu a počet eozinofilů v krvi byl redukován o 78 %.[1]

Data studie COLUMBA tak potvrzují v dlouhodobé perspektivě bezpečnost a účinnost mepolizumabu pro redukci exacerbací astmatu u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem.

Obr. 3: Studie COLUMBA – kontrola astmatu podle ACQ-5 skóre[1]



Literatura

1. Khatri, S., Moore, W., Gibson, P. G. et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol 143, 5: 1742–1751, 2019.
2. Pavord, I. D., Kom, S., Howarth, P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 380, 9842: 651–659, 2012.
3. Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.sukl.cz) [cit. 20. 9. 2019]
4. Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok. Informace o podmínkách úhrady ZP. (online: http://www.sukl.cz/modules/medication/ detail.php?code=0209057&tab=prices) [cit. 20. 9. 2019]
5. Vašáková, M. Mepolizumab v léčbě plicních eozinofilií. Remedia 27, 1: 192–193, 2017.
6. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D. et al.; for the MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosionophilic asthma. N Engl J Med 371: 1198–1207, 2014.
7. Studie MENSA – mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu redukuje riziko exacerbací a zlepšuje kvalitu života i kontrolu astmatu. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 1: 22–23, 2019.
8. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J. et al.; for the SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med 371, 13: 1189–1197, 2014.
9. Studie SIRIUS – mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu snižuje potřebu systémových kortikosteroidů. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 2: 22–28, 2019.
10. Pomocník alergologa a pneumologa 2019. Semily, GEUM, 2019.

Studie COSMEX

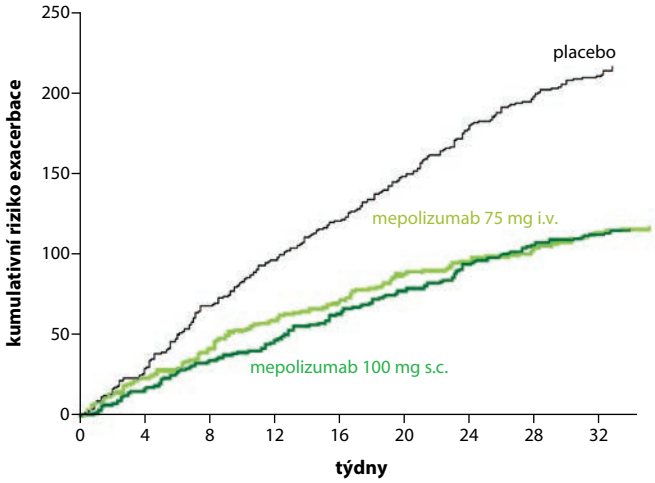
Bezpečnost a účinnost mepolizumabu z dlouhodobého pohledu

Mepolizumab (Nucala) je humanizovaná monoklonální protilátka proti IL-5, která je indikována jako přídatná léčba těžkého refrakterního eozinofilního astmatu u dospělých a dětí od 6 let.[1–3] Vzhledem k schopnosti redukovat eozinofilní zánět, je užíván především u těžkého refrakterního eozinofilního astmatu s častými exacerbacemi. Na stránkách našeho časopisu jsme se teoretickým i praktickým aspektům léčby mepolizumabem, vč. vymezení úhrady, a výsledkům klinických studií s ním opakovaně věnovali.[4–6]

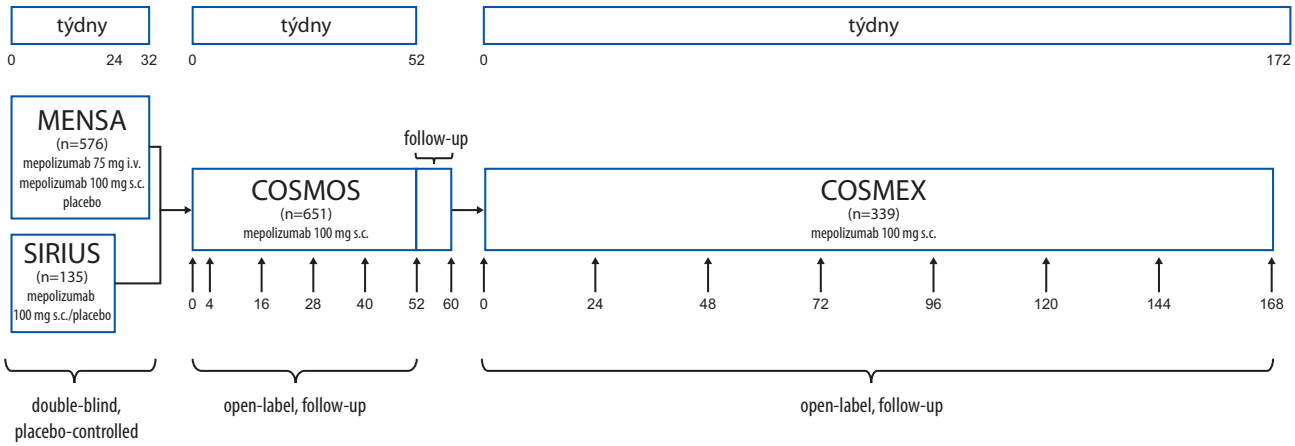
Studie MENSA testovala účinnost a bezpečnost mepolizumabu v léčbě těžkého eozinofilního astmatu. Ve 32týdenním sledování prokázala, že u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem léčených vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů a další kontrolní medikací dle GINA krok 5, je léčba mepolizumabem schopna razantně snížit počet exacerbací, zlepšit kvalitu života a vede k lepší kontrole astmatu. Ve skupině pacientů léčených subkutánně podávaným mepolizumabem bylo zaznamenáno průměrně 0,83 exacerbací astmatu/osobu/rok (oproti 1,74 exacerbací/osobu/rok u placeba), tedy relativní redukce počtu exacerbací 53 % ($p<0{,}001$). Užití s.c. mepolizumabu vedlo také ke snížení rizika exacerbací, které vedly k hospitalizaci, o 69 %. Měření FEV_1, vyhodnocené ve 32. týdnu studie, ukázalo nárůst prebronchodilatačního FEV_1 o 98 ml (s.c. mepolizumab, $p=0{,}03$) oproti placebu. Dále bylo prokázáno zlepšení kvality života (SGRQ) a kontroly astmatu (ACQ-5).[4,7]

Studie SIRIUS sledovala, zda a v jaké míře je užití mepolizumabu u pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem, který vyžaduje léčbu perorálními kortikosteroidy, schopno snížit potřebu těchto systémových kortikosteroidů. Do sledování byli zařazeni pacienti, jejichž astma vyžadovalo v posledních šesti měsících podávání systémových kortikosteroidů (ekvivalentní dávce 5–35 mg prednisonu denně) a kteří měli hodnotu 150 eozinofilů/µl krve při vstupu do studie nebo 300 eozinofilů/µl v období 12 měsíců před zařazením do studie. Během 24 týdnů studie dosáhlo redukci dávky orálních kortikosteroidů o 90–100 % – 23 % pacientů léčených mepolizumabem a 11 % na placebu, redukci dávky o 75–90 % dosáhlo 17 % pacientů na mepolizumabu a 8 % na placebu, žádná redukce dávky nebyla zaznamenána u 36 % pacientů na mepolizumabu a u 56 % na placebu. To znamenalo celkové OR (poměr šancí) pro redukci dávky glukokortikodů v případě mepolizumabu

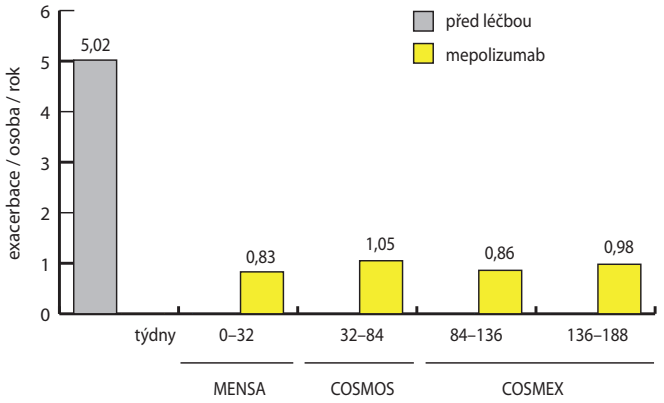
Obr. 1: Studie MENSA – počet exacerbací[4,7]



Obr. 2: Ukotvení studie COSMEX v schématu klinického sledování mepolizumabu[10]



Obr. 3: Riziko exacerbací[4,7,10]



2,39 (95% CI 1,25–4,56, p=0,008). Průměrné snížení dávky oproti výchozí hodnotě bylo ve skupině s mepolizumabem 50 %, zatímco ve skupině s placebem 0 %. Navzdory snížení dávky systémových kortikosteroidů bylo u pacientů léčených mepolizumabem dosaženo oproti placebu snížení rizika exacerbací o 32 % a zlepšení kontroly astmatu.[5,8]

Excelentní výsledky mepolizumabu v klinických studiích byly dosaženy v rámci sledovacího času obvyklého pro fáze II–III klinických studií, zahrnujícího řádově desítky týdnů. Regulérně tedy musí být nastolena otázka, zda uvedené pozitivní účinky přetrvávají v čase nebo zda dlouhodobá léčba neodhalí skrytá rizika léčby. První dlouhodobé výsledky léčby mepolizumabem již přinesla **studie COLUMBA**, která byla otevřenou bezpečnostní studií navazující na studii fáze IIb/III – DREAM. Výsledky byly publikovány v letošním roce a přinesly prodloužení sledování pacientů léčených mepolizumabem na období průměrně 3,5 roku. Výsledky potvrdily i v dlouhodobé perspektivě bezpečnost a účinnost pro redukci exacerbací astmatu u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem.[6,9]

Zhodnotit dlouhodobou účinnost a bezpečnost mepolizumabu si vzala za cíl také **studie COSMEX**. Do studie byli zařazeni pacienti ze studií MENSA a SIRIUS, kteří následně pokračovali v léčbě ve studii COSMOS. 339 z těchto pacientů bylo po průměrnou dobu 2,2 roku dále sledováno ve studii COSMEX. Tím byly získány zkušenosti z až 4,8letého sledování léčby mepolizumabem.

COSMEX byla otevřená, multicentrická studie fáze IIIb realizovaná v 116 centrech 18 zemí.

Mepolizumab byl pacientům podáván s.c. v dávce 100 mg každé čtyři týdny po celkem 172 týdnů současně se standardní antiastmatickou terapií. Zahrnuti byli pacienti s těžkým eozinofilním astmatem, kteří jevili prospěch z léčby mepolizumabem v předchozích studiích. Ve všech případech se jednalo o těžké astma, bylo potřeba splnit alespoň jedno z následujících kritérií: alespoň jednou v životě nutnost intubace, anamnéza alespoň jedné hospitalizace pro astma během posledního roku před vstupem do studie MENSA či SIRIUS, tři nebo více exacerbací v období 12 měsíců před vstupem do studie MENSA, dávka perorálních kortikosteroidů ekvivalentní 10 mg prednisonu před vstupem do studie SIRIUS, hodnota FEV_1 50 % n.h. a méně při randomizaci do studií MENSA nebo SIRIUS a současně ACQ-5 3 body a více nebo SGRQ 60 bodů a více. Při vstupu do studie COSMEX byli pacienti léčeni inhalačními kortikosteroidy v dávce odpovídající přinejmenším 500 µg flutikason propionátu na den. Vysoké zastoupení eozinofilů v krvi bylo podmínkou pro vstup do předchozích studií (150 eozinofilů/µl krve při vstupu do studie nebo 300 eozinofilů/µl v období 12 měsíců před zařazením do studie).

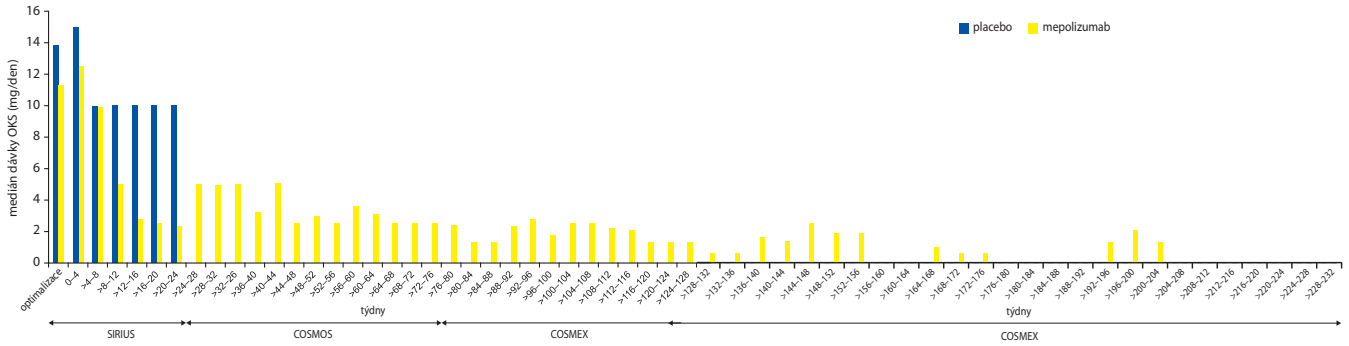
Primárním sledovaným cílem studie byla frekvence nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků zvláštního zájmu, dále pak roční četnost exacerbací. Sekundární sledované cíle zahrnuly počet přerušení léčby pro nežádoucí účinky či neúčinnost léčby, výskyt protilátek, hodnocení kontroly astmatu (ACQ-5) a hodnoty prebronchodilatační FEV_1.

Za exacerbaci byla považováno zhoršení astmatu vyžadující užití systémových kortikosteroidů (alespoň třídenní) nebo zdvojnásobení jejich dávky (pokud je pacienti užívali), hospitalizaci nebo návštěvu pohotovosti.

Z celkem 339 pacientů 63 % (215 osob) prodělalo celkem 658 exacerbací astmatu. Průměrná četnost exacerbací tak ve studii dosáhla 0,93 (0,81–1,06) osobu/rok. Roční míra exacerbací vyžadujících hospitalizaci nebo návštěvu pohotovosti činila 0,13 (0,1–0,18) osobu/rok a exacerbací, které vedly k hospitalizaci pak 0,07 (0,05–0,1) osobu/rok. **Riziko exacerbací tak zůstává sníženo i za dlouhodobé léčby mepolizumabem.**

I v dlouhodobé léčbě prokázal mepolizumab schopnost udržet dosaženou kontrolu příznaků astmatu (ACQ-5 skóre),

Obr. 4: Kortikosteroidy šetřící efekt terapie mepolizumabem[10,11]



dosažené zvýšení hodnoty FEV_1 a snížené hodnoty eozinofilů v krvi. Kortikosteroidy šetřící efekt přetrvával (viz obr. 3, n=14). Pacienti, jejichž léčba vyžadovala léčbu systémovými kortikosteroidy po celou dobu léčby, mohli být léčeni středními dávkami reprezentovanými ekvivalentem 1,3–2,8 mg prednisonu. I v extenzi léčby – studii COSMEX – dále klesl podíl osob, které potřebovaly léčbu systémovými kortikosteroidy.[10]

Celkem 315 (93 %) pacientů hlásilo nežádoucí účinky, 51 (15 %) bylo spojeno s léčbou. 4 pacienti (1 %) ukončili léčbu pro výskyt nežádoucích účinků, dva pacienti ukončili léčbu pro nedostatečnou účinnost. 25 % pacientů hlásilo závažný nežádoucí účinek, jen u 3 pacientů (0,9 %) byl tento účinek spojen s léčbou. Mepolizumab i v dlouhodobém použití vykázal vysokou bezpečnost léčby, studie neukázala žádné neočekávané výsledky z hlediska bezpečnosti léčby.

Literatura

1. Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok. Souhrn údajů o přípravku.
2. Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok. Informace o podmínkách úhrady ZP. (online: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail. php?code=0209057&tab=prices)
3. Pomocník alergologa a pneumologa 2019. Semily, GEUM, 2019.
4. Studie MENSA – mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu redukuje riziko exacerbací a zlepšuje kvalitu života i kontrolu astmatu. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 1: 22–23, 2019.
5. Studie SIRIUS – mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu snižuje potřebu systémových kortikosteroidů. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 2: 27–28, 2019.
6. Studie COLUMBA. Mepolizumab potvrdil i v dlouhodobé perspektivě efektivitu i bezpečnost doloženou ve studii DREAM. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 3: 29–30, 2019.
7. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D. et al., for the MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosionophilic asthma. N Engl J Med 371: 1198–1207, 2014.
8. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J. et al., for the SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med 371, 13: 1189–1197, 2014.
9. Khatri, S., Moore, W., Gibson, P. G. et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol 143, 5: 1742–1751, 2019.
10. Khurana, S., Brusselle, G. G., Bel, E. H. et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. Clin Ther 41, 10: 2041–2056, 2019.
11. GSK Data on file. SE-GBL-MPL-ABST-180003.

Mepolizumab u těžkého eozinofilního astmatu – vliv na kvalitu života spojenou se zdravím

Výsledky studie MUSCA

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka anti-IL-5. Je indikován jako přídatná terapie pro léčbu pacientů s těžkým eozinofilním astmatem ve věku od 6 let.[2,3] V klinických studiích prokázal mepolizumab schopnost redukovat četnost exacerbací astmatu a zlepšit kontrolu astmatu (MENSA, DREAM).[4,5,12] Dále u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem prokázal také schopnost redukovat potřebu systémových kortikosteroidů, a to při současném zlepšení kontroly astmatu (SIRIUS).[6,7] Tato efektivita (a bezpečnost léku) byla prokázána i v dlouhodobé perspektivě (COLUMBA, COSMEX).[8,9]

Cílem studie MUSCA[1] bylo zhodnotit vliv mepolizumabu na kvalitu života spojenou se zdravím u pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem.

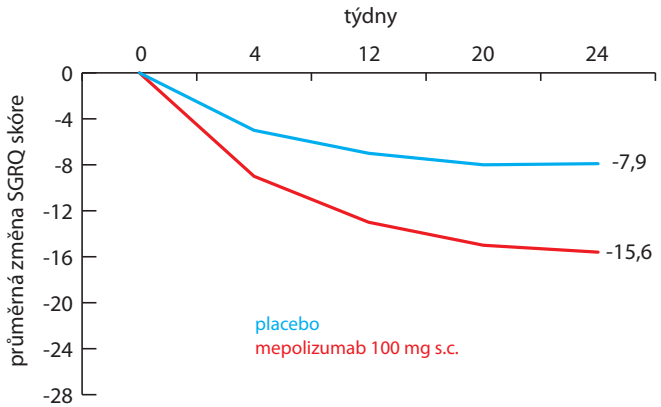
MUSCA byla randomizovaná, multicentrická a mezinárodní, dvojitě zaslepená klinická studie fáze 3b. Zahrnula pacienty od 12 let s těžkým eozinofilním astmatem, kteří měli v anamnéze rok před vstupem do studie minimálně dvě léčbu vyžadující exacerbace astmatu navzdory léčbě vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů a další přídatné terapii. 24 % pacientů užívalo systémové kortikosteroidy. Zahrnuti do studie nebyli kuřáci a bývalí kuřáci s náloží více než 10 balíčko-roků. Po randomizaci nakonec studijní populace zahrnula 274 pacientů, kterým byl ke standardní léčbě přidán mepolizumab v dávce 100 mg každé 4 týdny (po dobu 24 týdnů) a 277 pacientů, kteří obdrželi placebo.

Primárním cílem studie byla průměrná změna se zdravím spojené kvality života měřená pomocí dotazníku St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) ve 24. týdnu studie. Hodnocena byla také bezpečnost léčby a nežádoucí účinky.

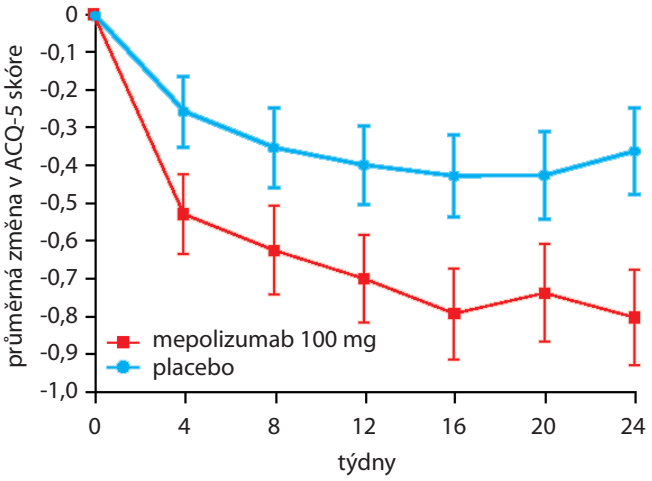
Mepolizumab prokázal v této studii signifikantní zlepšení celkového skóre kvality života v SGRQ oproti placebu. Pacienti na mepolizumabu se zlepšili o 15,6 bodu oproti 7,9 bodu na placebu. Rozdíl tak činil 7,7 bodu (95% CI -10,5 až -4,9, p<0,0001), což je klinicky významný rozdíl. Prokázáno bylo i významné zlepšení prebronchodilatačního FEV_1 ve skupině pacientů s mepolizumabem (obr. 3) a významná změna četnosti exacerbací (obr. 4).

Bezpečnostní profil mepolizumabu byl podobný placebu. Celkem 192 (70 %) pacientů léčených mepolizumabem a 207 (74 %) na placebu hlásilo nějaký nežádoucí účinek spojený s léčbou, nejčastěji se jednalo o bolest hlavy a nazofaryngitidu

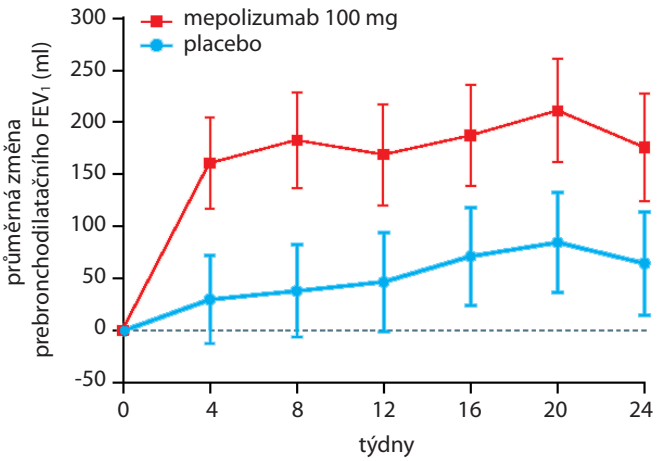
Obr. 1: Průměrná změna kvality života (SGRQ skóre) ve studii MUSCA[1]



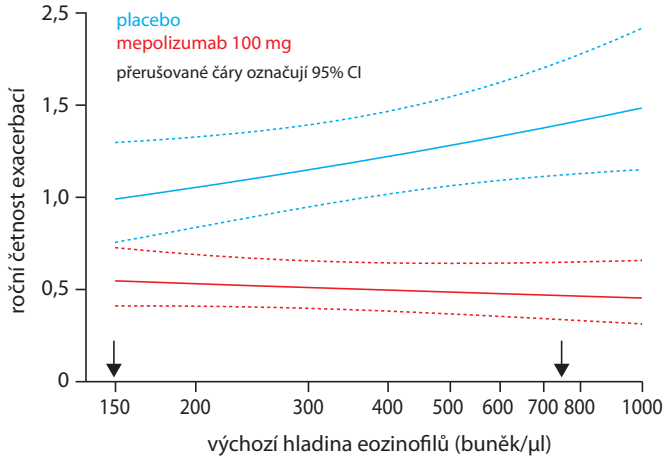
Obr. 2: Průměrná změna v ACQ-5 skóre hodnocení kontroly astmatu (sekundární cíl)[1]



Obr. 3: Průměrná změna prebronchodilatační FEV_1 (ml) (sekundární cíl)[1]



Obr. 4: Snížení četnosti exacerbací u pacientů na mepolizumabu ve studii MUSCA[1]



(v obou případech častější u placeba). Závažné nežádoucí účinky byly zaznamenány u 5 % pacientů na mepolizumabu a u 8 % pacientů na placebu.

Literatura

1. Chupp, G. L., Bradford, E. S., Albers, F. C. 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 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. Lancet Respir Med 5, 5: 390–400, 2017.
2. Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 17. 3. 2020]
3. Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok. Informace o podmínkách úhrady ZP. (online: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0209057&tab=prices) [cit. 17. 3. 2020]
4. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D. et al., for the MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosionophilic asthma. N Engl J Med 371: 1198–1207, 2014.
5. Studie MENSA – mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu redukuje riziko exacerbací a zlepšuje kvalitu života i kontrolu astmatu. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 1: 22–23, 2019.
6. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J. et al., for the SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med 371, 13: 1189–1197, 2014.
7. Studie SIRIUS – mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu snižuje potřebu systémových kortikosteroidů. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 2: 27–28, 2019.
8. Khatri, S., Moore, W., Gibson, P. G. et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol 143, 5: 1742–1751, 2019.
9. Khurana, S., Brusselle, G. G., Bel, E. H. et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. Clin Ther 41, 10: 2041–2056, 2019.
10. Efficacy and Safety Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Participants With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control. NCT02281318. ClinicalTrials.gov (online: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02281318) [cit. 17.3.2020]
11. Ortega, H., Menzies-Gow, A., Llanos, J. P. et al. Rapid and consistent improvements in morning PEF in patients with severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab. Adv Ther 35, 7: 1059–1068, 2018.
12. Pavord, I. D., Korn, S., Howarth, P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 380, 9842: 651–659, 2012.

Mepolizumab v reálné klinické praxi

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka anti-IL-5. Je indikován jako přídatná terapie pro léčbu pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem ve věku od šesti let.[1,2] V našem časopise jsme postupně mapovali sérii klinických studií, věnovaných tomuto novému léku. Ve studiích MENSA a DREAM prokázal mepolizumab schopnost redukovat četnost exacerbací astmatu a zlepšit kontrolu astmatu[3,4,5], studie SIRIUS doložila, že mepolizumab je u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem schopen redukovat potřebu systémových kortikosteroidů, a to při současném zlepšení kontroly astmatu.[6,7] Tato efektivita (a bezpečnost léku) byla prokázána i v dlouhodobé perspektivě (COLUMBA, COSMEX).[8,9] V posledním čísle jsme článek věnovali studii MUSCA, která doložila pozitivní vliv léčby mepolizumabem u pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem na kvalitu jejich života.[10,11]

Údaje z randomizovaných klinických studií začínají být doplňovány studiemi z reálné klinické praxe. Aktuálně probíhá významná prospektivní studie použití biologické léčby u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem v reálné klinické praxi v mezinárodním měřítku. Publikovány zatím byly pouze průběžné výsledky z prvního roku studie. K podrobnějším výsledků této studie s názvem REALITI-A se vrátíme v některém z budoucích čísel.

Výsledkům v reálné klinické praxi byla věnována také studie publikovaná v dubnu letošního roku v časopise Pulmonary Pharmacology and Therapeutics. Cílem studie bylo potvrdit u pacientů s eozinofilním astmatem efektivitu působení mepolizumabu na plicní funkce, exacerbace astmatu, biologické markery, a jejich schopnost snížit potřebu kortikosteroidů i záchranné medikace také v běžné klinické praxi.[12]

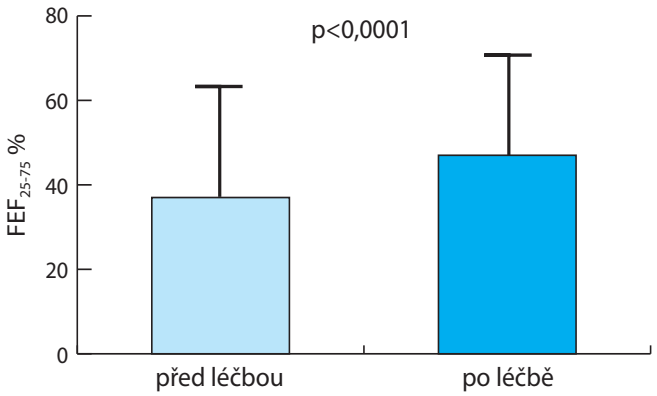
Autoři retrospektivně analyzovali 134 těžkých astmatiků (61 mužů, průměrný věk 58,3±11 let, průměrné FEV_1 72±21 % n.h.), kteří byli v posledních nejméně šesti měsících léčeni mepolizumabem.[12]

Výsledky prokázaly významné zlepšení FEV_1, signifikantní snížení FEF_{25-75} z 37,4±25,4 % na 47,2±27,2 % (p<0,0001). Průměrná eozinofilie 712±731/µl klesla na 151±384/µl. Ve shodě s výsledky klinických studií vedla léčba mepolizumabem také ke zlepšení ACT skóre (vzestup z 14,2±4,4 na 20,5±28 bodu) a poklesu počtu exacerbací (z 3,8±1,9 na 0,8±1,1 (p<0,0001).[12]

Před nasazením mepolizumabu užívalo 74 % pacientů systémové kortikosteroidy, za léčby mepolizumabem u 45,4 % pacientů mohly být p.o. kortikosteroidy vysazeny, u 46,4 % snížena dávka. Došlo také k poklesu potřebné dávky inhalačních kortikosteroidů.

Autoři studie uzavírají svůj výzkum tak, že mepolizumab v reálné klinické praxi prokázal schopnost ovlivnit obstrukci v malých dýchacích cestách (small airway obstruction) a potvrdil vysokou účinnost nejen pro ovlivnění exacerbací astmatu, ale i pro možnost významně snížit zátěž léčby kortikosteroidy u těžkých astmatiků s eozinofilním fenotypem astmatu.[12]

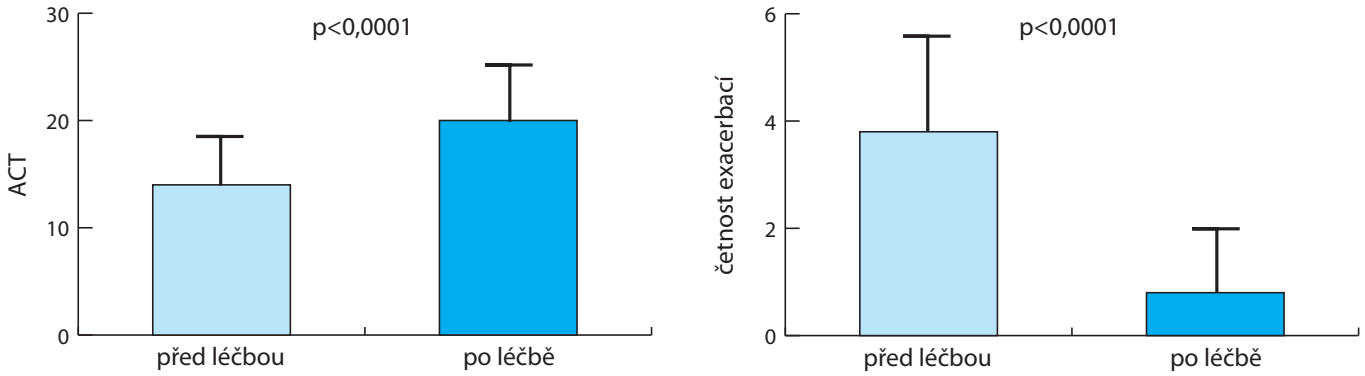
Obr. 1: FEF_{25-75} (%) před a po léčbě



Literatura

1. Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru. Souhrn údajů o přípravku. (online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 8. 6. 2020]
2. Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok. Informace o podmínkách úhrady ZP. (online: http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0209057&tab=prices) [cit. 8. 6. 2020]

Obr. 2: Vliv mepolizumabu na výsledky ACT a četnost exacerbací



3. Ortega, H. G., Liu, M. C., Pavord, I. D. et al., for the MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosionophilic asthma. N Engl J Med 371: 1198–1207, 2014.
4. Studie MENSA – mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu redukuje riziko exacerbací a zlepšuje kvalitu života i kontrolu astmatu. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 1: 22–23, 2019.
5. Pavord, I. D., Korn, S., Howarth, P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 380, 9842: 651–659, 2012.
6. Bel, E. H., Wenzel, S. E., Thompson, P. J. et al., for the SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med 371, 13: 1189–1197, 2014.
7. Studie SIRIUS – mepolizumab v léčbě těžkého eozinofilního astmatu snižuje potřebu systémových kortikosteroidů. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 16, 2: 27–28, 2019.
8. Khatri, S., Moore, W., Gibson, P. G. et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol 143, 5: 1742–1751, 2019.
9. Khurana, S., Brusselle, G. G., Bel, E. H. et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. Clin Ther 41, 10: 2041–2056, 2019.
10. Chupp, G. L., Bradford, E. S., Albers, F. C. 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 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. Lancet Respir Med 5, 5: 390–400, 2017.
11. Mepolizumab u těžkého eozinofilního astmatu – vliv na kvalitu života spojenou se zdravím. Výsledky studie MUSCA. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 17, 1: 51–52, 2020.
12. Sposato, B., Camiciottoli, G., Bacci, E. et al. Mepolizumab effectiveness on small airway obstruction, corticosteroid sparing and maintenance therapy step-down in real life. Pulm Pharmacol Ther 61: 101899, 2020.

Dva roky zkušeností s mepolizumabem (Nucala) na naší klinice – kazuistika pacientky

Barbora Jakubíčková

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno

Souhrn

Nucala byla v ČR prvním cíleným lékem schváleným na refrakterní eozinofilní nealergické astma. Nyní jsou tomu již dva roky, co pomáhá pacientům zlepšovat kvalitu jejich života.

Klíčová slova

- Nucala
- mepolizumab
- refrakterní eozinofilní astma

Summary

Two years of experience with mepolizumab (Nucala) at our clinic – case report
Nucala was the first targeted drug in the Czech Republic approved for the treatment of refractory eosinophilic non-allergic asthma. Nucala has been helping patients to improve their quality of life for 2 years now.

Keywords

- Nucala
- mepolizumab
- refractory eosinophilic non-allergic asthma

Úvod

Biologické léky (biologika) jsou většinou terapeutika s velkou molekulární hmotností, jako např. monoklonální protilátky, a jsou produkovány živými organismy. Ve srovnání s chemickými látkami a malými molekulárními agonisty a antagonisty biologika se vážou na antigenně specifické místo, kterým je např. cytokin nebo receptor. Tato jejich selektivita z nich dělá ideální léčiva pro personalizovanou a přesně cílenou medicínu.[1]

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která se s vysokou afinitou a specificitou váže k interleukinu 5 (IL-5). IL-5 je důležitý cytokin zodpovědný za růst, diferenciaci, aktivaci a přežití eozinofilů. Mepolizumab blokuje vazbu IL-5 na alfa řetězec komplexu IL-5 receptoru na povrchu eozinofilní buňky, tím inhibuje signalizační funkci IL-5 a snižuje produkci a přežití eozinofilů.[2] Mepolizumab je na trh v ČR dodáván pod obchodním názvem Nucala.

Při indikaci biologické léčby u pacienta s astmatem je nezbytné určení fenotypu. V ČR používaná fenotypová klasifikace asthma bronchiale rozlišuje tři základní typy astmatu – eozinofilní alergický typ, eozinofilní nealergický typ a neeozinofilní typ. Mepolizumab je terapeutickou volbou převážně u eozinofilního nealergického typu, který se vyznačuje eozinofilií, začátkem astmatu v dospělosti, často nosními polypy a chronickou rhinosinusitidou, alergie většinou prokázány nejsou nebo nejsou klinicky významné.[3]

Mepolizumab je u dospělých pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem hrazen, pokud nemocní dodržují zákaz kouření a mají zdokumentováno nejméně 300 eozinofilů na mikrolitr periferní krve. Zároveň musí mít nemocní zdokumentované nejméně čtyři těžké exacerbace astmatu v průběhu posledních 12 měsíců nebo mít v terapii perorální kortikosteroidy po dobu minimálně šesti měsíců. A to v dávce, která je ekvivalentní 5 mg prednisonu. Efekt léčby se vyhodnocuje po 12 měsících.[2]

Podle kroku 5 dle GINA 2020 se biologická léčba upřednostňuje před zvažováním nasazení trvalé kortikoterapie.[4]

Na Klinice nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno, našem pracovišti, bylo od září 2018 do září 2020 nasazeno na léčbu přípravkem Nucala 26 pacientů. V léčbě pokračuje a zatím z ní profituje 23 pacientů, response rate je 88 %. U tří pacientů jsme museli léčbu ukončit (1× pro výraznou hyperemii nosní sliznice a spornou odpověď na léčbu, 1× pro svědivý exantém a 1× pro rozvoj imunologické odpovědi 3. typu – vaskulitidy). U 13 pacientů jsme zavedli domácí aplikaci (home-use Nucala). Jednak jsme se snažili o minimalizaci kontaktu pacienta se zdravotnickým zařízením, jednak k tomu vedla i protikoronavirová opatření na jaře roku 2020.

Kazuistika

Žena, ročník narození 1955, s diagnózou těžké alergické astma, které se projevilo v dospělosti (od 28 let života), byla zaslána do našeho centra z periferní alergologické ambulance kvůli opakujícím se těžkým exacerbacím. Nemocná byla celoživotní nekuřačka, v době první návštěvy u nás již ve starobním důchodu, předtím pracovala v kanceláři. Dlouhodobě se léčila s hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční, v roce 2009 prodělala subendokardiální infarkt myokardu, dále absolvovala strumektomii pro tyreotoxikózu a po operaci byla na substituční léčbě. První návštěva na naší klinice proběhla v listopadu roku 2017, anamnesticky se astma zhoršilo v posledních pěti

letech. Dle dokumentace pacientka překonala v průběhu roku 2017 čtyři těžké exacerbace astmatu, kdy bylo nutné podat systémové kortikosteroidy. Navíc sama nemocná intermitentně užívala methylprednisolon (Medrol) a lékař oblastní plicní ambulance intramuskulárně podával depotní kortikosteroid (v roce 2017 dvakrát).

V naší ambulanci byla upravena a navýšena inhalační léčba, zkontrolována inhalační technika, postupně byly přešetřeny komorbidity. Byl zjištěn extraezofageální reflux, rhinosinusitida, obě komorbidity byly řádně zaléčeny.

Exacerbace astmatu se u nemocné i po kontrole u nás opakovaly, a proto byl od února 2018 ke stávající medikaci (výčet viz tabulka 1) Medrol nasazen trvale. Nejdříve v dávce 16 mg denně, postupně, po klinické stabilizaci stavu, byla dávka Medrolu snížena na 4 mg denně. Dále již Medrol nebylo možné, bez rizika zhoršení, vysadit. Protože šlo, dle dokumentace, o pacientku alergickou na roztoče, pyly, traviny, penicilinová antibiotika, byla zvažována biologická léčba anti-IgE (omalizumab). Bylo provedeno kontrolní alergologické vyšetření se závěrem, že alergie nebyla potvrzena, specifické IgE na běžné inhalační alergeny byly negativní, kožní testy nešlo uskutečnit pro nízkou FEV_1 (pod 70 %). Hodnota celkového IgE byla 49,6 U/ml. Omalizumab nasazen nebyl. U pacientky byl ale později zjištěn absolutní počet eozinofilů 560 buněk na µl periferní krve a splnila indikační kritéria pro nasazení mepolizumabu (Nucala). V lednu 2019 jsme tuto léčbu zahájili. Na léčbu mepolizumabem zareagovala nemocná velmi rychle, klinický efekt byl patrný již po dvou dávkách. Snížila se námahová dušnost a spotřeba úlevové medikace. Postupně se díky efektu nově nasazeného mepolizumabu podařilo úplně vysadit Medrol, časem i Theoplus, snížit dávku beclometasonu (Ecobec). Nežádoucí účinky podávaných perorálních kortikosteroidů se zmírnily (ustoupila facies lunata) a navzdory jejich vysazení i částečné redukci ostatní léčby došlo při terapii mepolizumabem dokonce k mírnému nárustu FEV_1 (Hodnota FEV_1 se před zahájením užívaní mepolizumabu a zároveň při užívaní Medrolu pohybovala mezi 80–85 %, od nasazení druhé dávky mepolizumabu je již hodnota FEV_1 obvykle mezi 80–94 %). Od nasazení mepolizumabu neproběhla u nemocné žádná těžká exacerbace astmatu. Hladina eozinofilů pacientky je pod hodnotou 100 buněk na µl periferní krve. Nemocná užívá mepolizumab v režimu home-use, chodí na pravidelné kontroly po třech měsících, zvládá fyzickou aktivitu, kterou předtím nezvládala. Udává, že se nyní cítí „jako na jiném světě“. Věnuje se pěší turistice a je se svým současným zdravotním stavem velmi spokojena.

Tab. 1: Farmakoterapie pacientky v únoru 2018 (bez SKS)

- flutikason furoát/vilanterol – Relvar Ellipta 184 µg/22 µg 1-0-0
- tiotropium – Spiriva Respimat 2-0-0
- beklometason – Ecobec 250 µg 2-0-2
- montelukast – Singulair 10 mg 0-0-1
- theofylin – Theoplus 300 1-0-1
- bilastin – Xados 20 mg 1-0-0
- salbutamol – Ventolin d.p.
- verapamil – Isoptin SR 240 mg 1-0-0
- rilmenidin – Rilmenidin 1 mg 1-0-1
- kyselina acetylsalicylová – Stacyl 100 mg 0-1-0
- glycerol-trinitrát – Nitromint d.p.
- Cardilan 1-0-0
- escitalopram – Elicea 10 mg 1-0-0
- telmisartan/HCTH – Micardis plus 40 mg/12,5 mg 1-0-0
- levothyroxin – Letrox 125 µg 1-0-0
- calcium/colecalciferol – Caltrate D3 600 mg/400 IU 1-0-0
- omeprazol – Helicid 20 mg 1-0-0
- itoprid – Kinito 1-1-1

Diskuse

Někdy může být cesta k nasazení biologické léčby astmatu zdlouhavá. I když cítíme, že by byl pacient k léčbě indikován a mohl z ní profitovat, výsledky nemocného nesplňují „na papíře“ všechna kritéria. Dokazování alergií, a zvláště eozinofilie za účelem podání a úhrady biologické léčby je problematické, pokud je pacient již trvale na kortikoterapii.

Závěr

S biologiky v léčbě astmatu se významně zlepšila kvalita života pacientů s těžkým refrakterním astmatem. Nemocní se mohou vyhnout trvalé kortikoterapii a z ní plynoucích vážných nežádoucích účinků. Vrací se do běžného života, někteří začínají sportovat, nemusí již tolik myslet na svoji nemoc, astma je nehendikepuje. Z pacientů, kteří jinak často navštěvují zdravotnické zařízení pro astmatické potíže, se mohou stát lidé, kteří chodí na plánované kontroly vlastně jen k předepsání jejich pravidelné medikace.

Literatura

1. Lötvall, J., Akdis, C. A., Bacharier, L. B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease antities within the asthma syndrome. J Allergy Clin Immunol 127, 2: 355–360, 2011.
2. Nucala 100 mg. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_cs.pdf)
3. Kolek, V., Kašák, V., Vašáková, M. et al. Pneumologie. Praha: Maxdorf, 2017.
4. Pocket guide for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma, 2020. (online: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/Main-pocket-guide_2020_04_03-final-wms.pdf)

MUDr. Barbora Jakubíčková
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: jakubickova.barbora@fnbrno.cz

Dlouhá cesta ke kontrole astmatu

Eva Voláková

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, LF UP a FN Olomouc

Souhrn

Biologická antieozinofilní léčba otevřela novou éru léčby astmatu. Vede ke zlepšení kvality života a ventilačních hodnot, redukuje počet těžkých exacerbací astmatu a spotřebu udržovací systémové kortikoterapie, zlepšuje kontrolu astmatu i prognózu pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem. Předkládaná kazuistika dokumentuje, že tato terapie bývá účinná a bezpečná bez ohledu na délku trvání nemoci i přidružené komorbidity.

Klíčová slova

- těžké eozinofilní astma
- biologická léčba
- komorbidity

Summary

A long way to asthma control

Biological anti-eosinophilic therapy has opened a new era in the treatment of asthma. It leads to improved quality of life and ventilation values, reduces the number of severe asthma exacerbations and the consumption of maintenance systemic corticosteroid therapy, and improves asthma control and the prognosis of patients with severe refractory eosinophilic asthma. The presented case report documents that this therapy is effective and safe regardless of the duration of the disease and the associated comorbidities.

Keywords

- severe eosinophilic asthma
- biological therapy
- comorbidities

Úvod

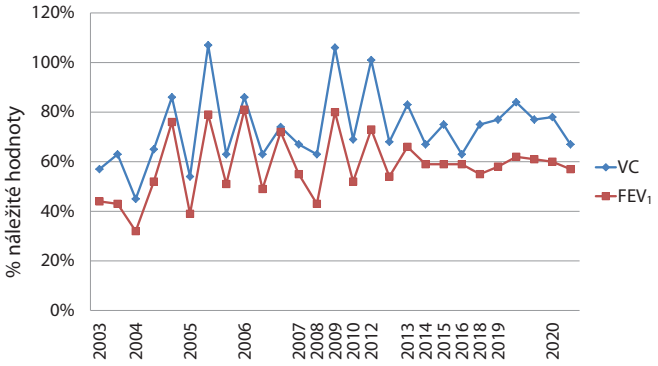
Multifunkční klasifikace nahlíží na astma ze třech různých úhlů – tíže, kontroly a fenotypu. Hodnocení tíže se odvíjí od intenzity léčby potřebné k dosažení a udržení kontroly. Pojem „kontrola astmatu“ se v doporučeních GINA objevil poprvé v roce 2006 a stal se základem pro zásadní změnu klasifikace tíže astmatu. Byl opuštěn model hodnocení tíže astmatu na základě symptomů, potřeby úlevové bronchodilatační terapie a míry bronchiální obstrukce před zahájením léčby používaný od roku 1995 a byla zavedena nová klasifikace tíže astmatu na základě retrospektivního hodnocení podle úrovně terapie potřebné k dosažení kontroly. Pět stupňů úrovně terapie dělí astma do pěti skupin (astma intermitentní, lehké, středně těžké, těžké a těžké refrakterní). Astma pod kontrolou je charakterizováno minimálními nebo žádnými současnými klinickými obtížemi a nízkým rizikem zhoršení v budoucnosti, zejména nízkým rizikem exacerbací jako základního rizikového faktoru mortality na astma. U astmatiků na nejvyšším, 5. stupni léčby nelze dosáhnout kontroly nad nemocí ani kombinací vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů (IKS) a dalších tzv. nemoc kontrolujících léků (dlouhodobě působící bronchodilatancia ze skupiny $ß_2$-mimetik či anticholinergik (LABA, LAMA), antileukotrieny, teofyliny). U některých pacientů lze přijatelné kontroly dosáhnout pomocí dlouhodobé udržovací terapie perorálními kortikosteroidy (kortikodependentní astma), u některých ani systémová kortikoterapie k dosažení kontroly nestačí (kortikorezistentní astma). Nové možnosti léčby (cílená biologická terapie) se zaměřují právě na tuto skupinu těžkých astmatiků a současná guidelines jednoznačně doporučují zahájení biologické léčby ještě před zahájením event. dlouhodobé systémové kortikoterapie (SKT) s cílem minimalizovat riziko vedlejších nežádoucích účinků systémových kortikosteroidů (SKS). Dle aktuálního národního Doporučeného postupu pro diagnostiku a léčbu obtížně léčitelného astmatu by měl být každý pacient s těžkým nekontrolovaným astmatem odeslán do Národního centra pro těžké astma (NTCA) ke zvážení biologické léčby ještě před zahájením udržovací terapie SKS.

Obzvláště těžkou skupinu představují pacienti s eozinofilním fenotypem astmatu, u kterého byl zároveň v posledních letech zaznamenán největší posun v možnostech cílené biologické léčby. Předkládaná kazuistika chce upozornit na to, že dobře indikovaná biologická léčba může zlepšit kvalitu života i pacientům s těžkým refrakterním astmatem trvajícím desítky let a četnými přidruženými komorbiditami.

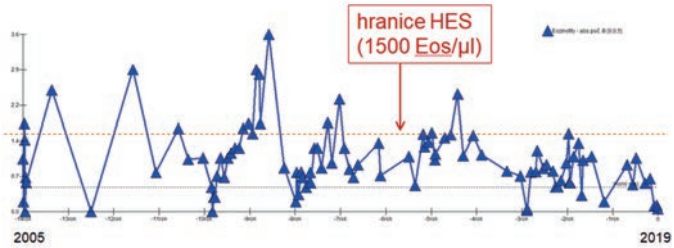
Kazuistika

71letá žena byla referována do centra pro těžké astma po 45 letech od stanovení diagnózy astmatu. Pacientka astenické konstituce a menšího vzrůstu (s hodnotou Body Mass Indexu v kategorii podváhy, BMI = 17 kg/m^2) byla pro astma léčena od svých 26 let (od roku 1974). Atopický ekzém či polinózu neuváděla anamnéza z počátku onemocnění a přesvědčivě ani pacientka na cílený dotaz. Anamnéza upozorňovala na častou nemocnost v dětském věku, zejména infekce horních dýchacích

Obr. 1: Spirometrie 2003–2016. VC a FEV1 vyjádřené jako % náležité hodnoty. Těžká obstrukční ventilační porucha střídá normální hodnoty. Kolísající hodnoty svědčí pro nestabilitu astmatu. Při terapii mepolizumabem (od roku 2018) jsou ventilační hodnoty stabilní, přestože byla významně redukována systémová kortikoterapie.

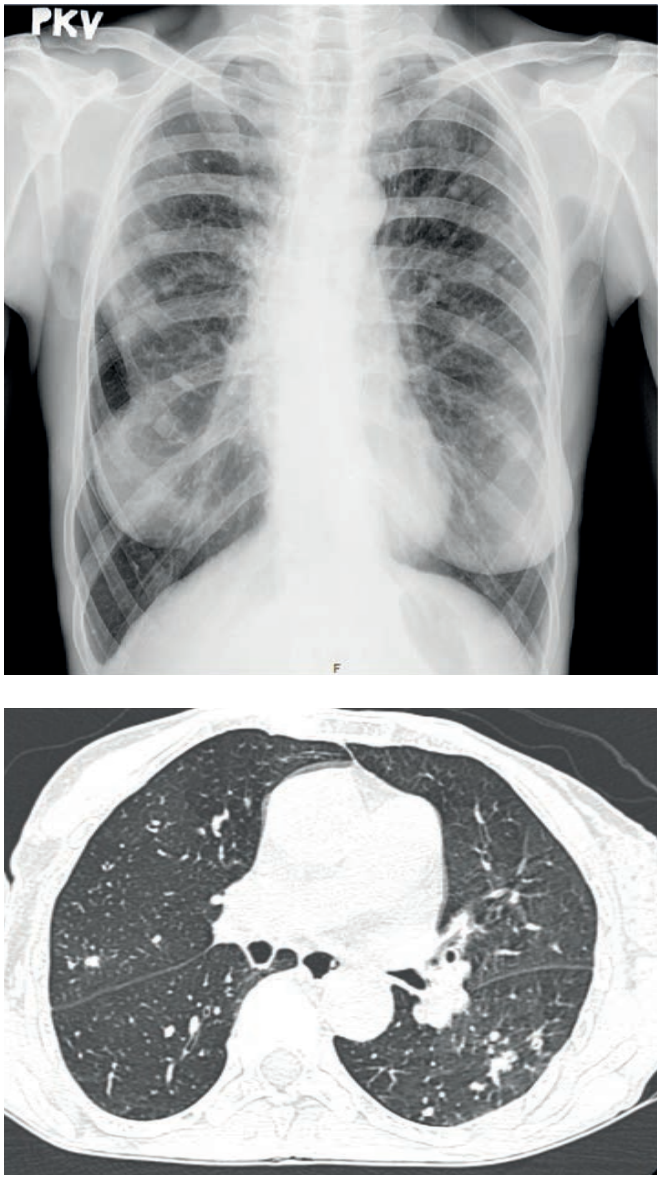


Obr. 2: Hodnota eozinofilů v periferní krvi. Výpis z informačního systému nemocnice. Počet provedených odběrů ukazuje na četnost návštěv zdravotního zařízení. Opakovaně byla překročena hranice hypereozinofilního syndromu (HES).

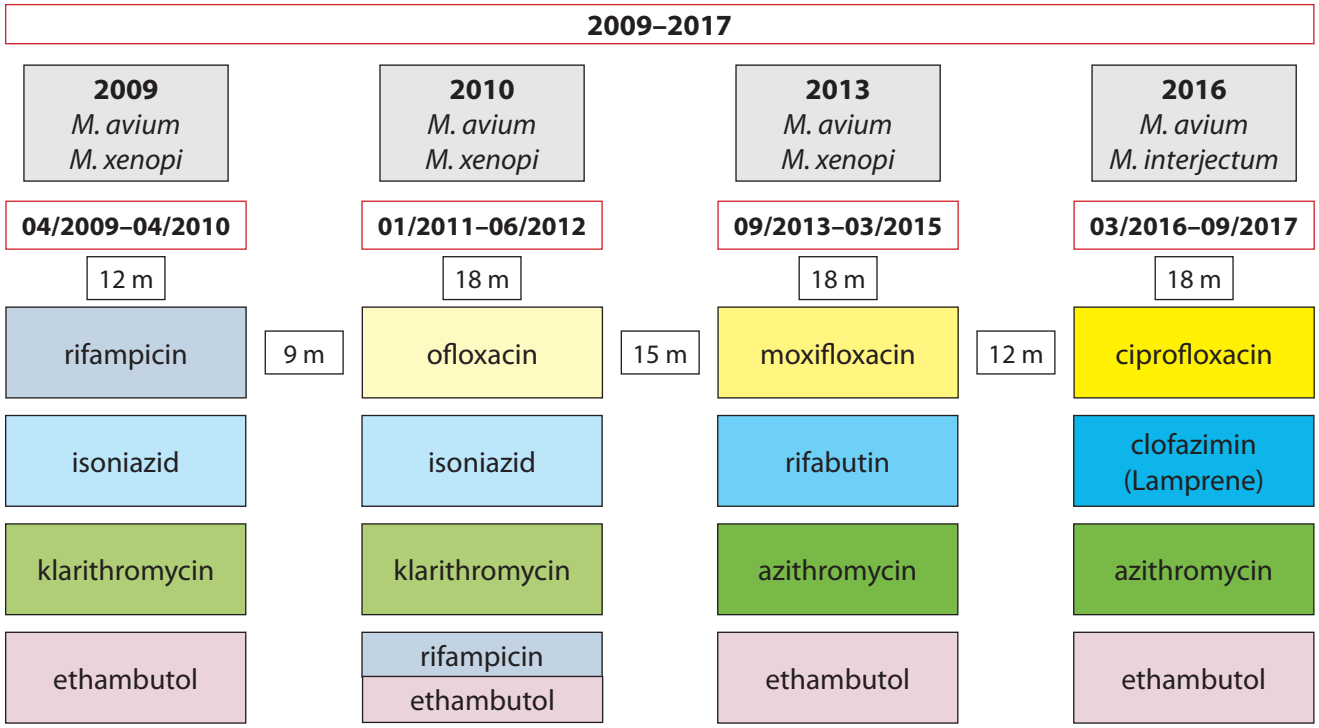


cest – angíny, bronchitidy a mukopurulentní rýmy s nutností časté ATB terapie. Do roku 2009 byla v péči alergologické ambulance, pro nález vyžadující péči pneumologa pak předána k další léčbě na naši kliniku. Z omezeně dostupné dokumentace v počátcích onemocnění vyplývá, že astma se od počátku projevovalo a bylo hodnoceno jako těžké, vyžadující opakovanou léčbu SKS, a to v dávce 8–16 mg metylprednisolonu (Medrol) denně, přičemž nedocházelo k větší stabilizaci stavu. Astma bylo léčeno kombinací vysokých dávek IKS v kombinaci s dalšími léky. Postupně vystřídala kombinace: beklometazon (600 µg denně), triamcinolon, salbutamol pravidelně několikrát denně a teofylin; budesonid (1 600 µg denně), triamcinolon, salmeterol, salbutamol jako úlevový lék; budesonid (1 600 µg denně), formoterol, montelukast. Poslední kombinací byla kombinace fixního preparátu flutikason propionát (1 000 µg denně)/salmeterol, teofylin, montelukast a salbutamol jako úlevový lék. U pacientky byla prokázána senzibilizace na pyly jarních stromů, pelyněk a plísně, zejména *Aspergillus fumigatus*. Kultivačně *Aspergillus* nebyl nikdy zachycen. Pacientka trpěla četnými klinickými obtížemi a častými infekcemi dýchacích cest navzdory pravidelné léčbě a podpůrné imunomodulační terapii. Byla průměrně třikrát ročně léčena antibiotiky a až šestkrát ročně bylo nutné dávku SKS ještě přechodně navýšit pro exacerbace. Nestabilitu klinického stavu dokumentuje grafický záznam dostupných spirometrií s kolísajícími hodnotami VC (vitální kapacita) a FEV_1 (objem vzduchu vydechnutý za první sekundu usilovného výdechu, parametr obstrukce dýchacích cest) v letech 2003–2016 (obr. 1). Současně, dle nám dostupných záznamů od roku 2005, byla prakticky trvale přítomna periferní eozinofilie, dosahující běžně hodnoty 500 eozinofilů/µl periferní krve a opakovaně přesahující hranici hypereozinofilního syndromu (= 1 500 eozinofilů/µl) (obr. 2). V roce 2005, kdy hodnota celkového IgE (imunoglobulin E) přesáhla hodnotu 1 000 IU/l, byla pacientka vyšetřena na naší klinice poprvé s dotazem na možnost alergické bronchopulmonální aspergilózy. Normální radiologický nález na HRCT plic tuto diagnózu nepodporoval a jednalo se tedy nejspíše o těžké eozinofilní aler-

Obr. 3: Skiagram hrudníku a HRCT plic z roku 2019. Vícečetné neostře ohraničené drobnoložiskové infiltráty a nodulace do 10 mm především v horních a středních plicních polích jako obraz netuberkulózní mykobakteriózy.



Obr. 4: Schematické znázornění období léčby recidivující plicní mykobakteriózy – typizace mykobakterií, délka léčby, kombinace léků. Po celou dobu současně Medrol tbl v dávce 4–8 mg denně. Redukce udržovací dávky Medrolu na 4 mg zvyšovala riziko exacerbace s nutností přechodného navýšení dávky SKS (Medrol tbl či Solu-Medrol inj v dávce vyšší než 8 mg denně).



M. – *Mycobacterium*, m – měsíců

gické astma se senzibilizací na plísně – SAFS (severe asthma with fungal senzitization), které, jak je uvedeno také v národním Doporučeném postupu, patří mezi nejtěžší formy alergického astmatu[1]. Pro extrémně vysoké hodnoty celkového IgE nemohla být indikována terapie omalizumabem. Těžké refrakterní astma doprovázela současně řada komorbidit. Ze všech stojí za zmínku poliomyelitida v dětství, temporální epilepsie diagnostikovaná současně s bronchiálním astmatem, s nálezem demyelizačních ložisek CNS, ale zejména chronická rinosinusitida s nosní polypózou vyžadující opakované operace, chronické dyspepsie při antrumgastritidě a chronické pankreatitidě s malnutricí a anemií, depresivní syndrom a osteoporóza jako komplikace dlouhodobé systémové kortikoterapie.

Důvodem převzetí do péče naší kliniky byl radiologický nález, kdy se na prostém snímku hrudníku objevily počátkem roku 2009 nodulace. HRCT plic prokázalo vícečetné neostře ohraničené drobnoložiskové infiltráty a nodulace do 10 mm oboustranně převážně v horních lalocích (obr. 3). Byla provedena bronchoskopie a následně potvrzena netuberkulózní plicní mykobakterióza, kterou se léčebně nedařilo zvládnout několik následujících let. V průběhu osmi let recidivovala celkem třikrát a pacientka z celkové doby osmi let užívala více než pět let denně různé čtyřkombinace antituberkulotik a antibiotik (obr. 4). Od roku 2017 plicní mykobakterióza již nerecidivovala a do popředí se znovu dostalo těžké astma, které stále vyžadovalo vedle maximální standardní léčby (fixní kombinace fluticason propionát 1 000 µg denně/salmeterol, tiotropium v inhalačním systému Respimat, teofylin, montelukast a salbutamol jako úlevový lék) také 4–8 mg metylprednisolonu denně k udržení přijatelné kontroly. Jak ukazuje graf na obrázku 2, také v době léčby mykobakteriózy a po jejím ukončení přetrvávala významná periferní eozinofilie. Koncem roku 2018 – po kontrole inhalační techniky a adherence k léčbě – pak byla pacientka referována do centra pro těžké astma při naší klinice, kde byla v prosinci roku 2018 zahájená biologická léčba mepolizumabem z důvodu dlouhodobé terapie SKS.

Po nasazení mepolizumabu došlo k očekávanému poklesu eozinofilů v periferní krvi a tato nízká hodnota přetrvává dodnes, po celé dva roky léčby mepolizumabem. Došlo k vymizení spastických poslechových fenoménů, které astma pacientky doprovázely řadu let, došlo také ke stabilizaci ventilačních hodnot na úrovni trvalé lehké až středně těžké obstrukce (obr. 1), ke zlepšení tolerance zátěže, významné redukci denních i nočních obtíží, vše současně při významné redukci dávky SKS. Po dobu dvou let pacientka neprodělala žádnou respirační infekci, antibiotika užívala pouze jednou pro močovou infekci. Došlo také ke zlepšení nosních symptomů a nález nosní polypózy zůstává stabilní. Medrol nyní užívá v dávce 4 mg po dobu max. 3–5 dnů v měsíci. Úplné vysazení Medrolu se zatím nepodařilo, což ale s ohledem na délku terapie SKS nepovažujeme za neúspěch. Od zahájení terapie mepolizumabem neprodělala žádnou exacerbaci.

Diskuse

Počátky onemocnění pacientky spadají do 70. let minulého století, tedy do období počátků terapie IKS a neznámé existence fixních kombinací a dalších dnes běžných antiastmatik. Terapie SKS byla v té době pravděpodobně využívána v léčbě astmatu mnohem častěji i u lehčích forem astmatu pro omezené možnosti šetrnější terapie. To, že potřeba systémové protizánětlivé terapie přetrvala u pacientky po desetiletí i přes nově příchozí možnosti terapie svědčí pro skutečnou tíži a refrakternost astmatu pacientky. Za povšimnutí stojí také, že pacientka vykazovala rysy hned dvou fenotypů astmatu – astmatu alergického se začátkem v mladším věku a prokázanou senzibilizací na pyly a zejména plísně a astmatu eozinofilního s výraznou periferní eozinofilií, chronickou rinosinusitidou, častými exacerbacemi a dobrou klinickou odpovědí na terapii kortikosteroidy. Je otázkou, zda jde o překryv dvou fenotypů astmatu, nebo vývoj eozinofilního zánětu v čase. Jak již bylo řečeno, těžké eozinofilní alergické astma se senzibilizací na plísně (SAFS) patří mezi nejtěžší formy alergického astmatu. Výrazná periferní eozinofilie ale pro většinu pacientů s alergickým fenotypem typická není.[1] Znaky obou zmíněných fenotypů u jednoho pacienta nebudou ale jevem výjimečným. Studie OSMO, která hodnotila účinnost terapie mepolizumabem u pacientů s nedostatečnou odpovědí na terapii omalizumabem, prokázala při změně omalizumabu za mepolizumab klinicky významnou změnu kvality života u téměř 80 % pacientů a pokles klinicky významných exacerbací o 64 %. Jak je vidět, naděje na zlepšení je také pro pacienty s těžkým astmatem po desetiletích léčby. Při tak výrazné periferní eozinofilii, jakou jsme zaznamenali u naší pacientky, je ale nedílnou součástí úspěchu také posouzení a vyloučení orgánového poškození v rámci některého ze syndromů spojených s astmatem a periferní eozinofilií. Je nutné myslet zejména na eozinofilní granulomatózu s polyangiitidou (dříve nazývanou syndrom Churg-Straussové). Naše pacientka absolvovala v průběhu let 2002–2008 celkem třikrát HRCT plic, přičemž nebyly ani jednou zachyceny plicní infiltráty ani jiný nález a v průběhu sledování nevzniklo podezření na postižení jiného orgánu v rámci hypereozinofilního syndromu či vaskulitidy.

U těžkého eozinofilního astmatu s chronickou rinosinusitidou přispívá ke zlepšení kontroly také pozitivní vliv biologické antieozinofilní terapie na nosní příznaky, což jsme zaznamenali také u naší pacientky. Při běžném dávkování jsme naopak u pacientky s tělesnou hmotností pod 50 kg nezaznamenali žádné nežádoucí účinky léčby. Časté respirační infekce se také nejeví překážkou biologické léčby anti IL-5 (interleukin 5). Naopak, zlepšení kontroly astmatu přispívá k redukci počtu respiračních infekcí. Biologická léčba anti IL-5 je i u opakovaných respiračních infekcí bezpečná, adekvátní včasná terapie infekce je samozřejmě nutnou podmínkou. Významná redukce dávky systémové kortikoterapie u naší pacientky mohla přispět ke snížení rizika recidivy mykobakteriózy.

Závěr

Předložená kazuistika dokumentuje, že délka trvání astmatu ani komorbidity nesnižují účinnost biologické léčby astmatu. Správně indikovaná biologická léčba vede ke zlepšení kontroly astmatu i u pacientů s četnými komorbiditami a nedostatečně kontrolovaným astmatem po dobu desítek let. Překážkou léčby není ani nízká tělesná hmotnost a u dospělých pacientů s tělesnou hmotností pod 50 kg není nutné běžnou terapeutickou dávku redukovat z důvodu obav o bezpečnost terapie.

Literatura

1. Teřl, M., Čáp, P., Dvořáková, R. et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Guidelines ČPFS. (online: www.pneumologie.cz/guidelines)
2. 2006 GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (online: www.ginasthma.org/archived-reports)
3. 2020 GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (online: www.ginasthma.org)
4. Sedlák, V., Chlumský, J., Teřl, M. et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížně léčitelného bronchiálního astmatu. Guidelines ČPFS (online: www.pneumologie.cz/guidelines)
5. Chapman, K. R., Albers, F. C., Chipps, B. et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. Allergy 74, 9: 1716–1726, 2019.
6. Kartush, A. G., Schumacher, J. K., Shah, R., Patadia, M. O. Biologic agents for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Am J Rhinol Allergy 33, 2: 203–211, 2019.

MUDr. Eva Voláková
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP
a FN Olomouc
I. P. Pavlova 185/6
779 00 Olomouc

Biologická terapie těžkého refrakterního asthma bronchiale v těhotenství

Alena Zimulová

Ambulance alergologicko-imunologická, Plicní oddělení, KN T. Bati a.s., Zlín

Souhrn

Dobrá kontrola těžkého refrakterního astmatu během těhotenství je velmi důležitá jak pro matku, tak i pro dítě. S terapií anti-IL-5 v graviditě není zatím mnoho zkušeností. Následující sdělení popisuje kazuistiku ženy s těžkým refrakterním kortikodependentním asthma bronchiale, která byla během těhotenství léčena mepolizumabem.

Klíčová slova

- těžké refrakterní kortikodependentní asthma bronchiale
- mepolizumab
- HELLP syndrom

Summary

Biological therapy of severe refractory bronchial asthma in pregnancy

Good control of severe refractory asthma during pregnancy is very important for both the mother and the child. We don't have much experience with anti-IL5 therapy in pregnancy so far. The following article describes the case report of a woman with severe refractory cortico-dependent bronchial asthma who was treated with mepolizumab during her pregnancy.

Keywords

- severe refractory cortico-dependent bronchial asthma
- mepolizumab
- HELLP syndrome

Úvod

Exacerbace a nedostatečná kontrola astmatu jsou v těhotenství běžné, obzvláště v druhém trimestru. V praxi převažují rizika z nedostatečné léčby při snížení či přerušení terapie asthma bronchiale. Exacerbace či špatná kontrola astmatu (především v důsledku hypoxemie) má nepříznivý vliv jak na dítě (předčasný porod, nízká porodní hmotnost, perinatální úmrtí), tak na matku (preeklampsie).

U pacientů s těžkým refrakterním astmatem dnes využíváme možnosti biologické terapie anti-IgE (omalizumab) či anti-IL-5 (mepolizumab, benralizumab, reslizumab).

Tab. 1: Kategorie dle US Food Drug Administration (FDA)[11]

FDA category	summary
[A]	Controlled studies in women fail to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters), and the possibility of fetal harm appears remote.
[B]	Either animal-reproduction studies have not demonstrated a fetal risk but there are no controlled studies in pregnant women OR animal-reproduction studies have shown an adverse effect (other than a decrease in fertility) that was not confirmed in controlled studies in women in the first trimester (and there is no evidence of a risk in later trimesters).
[C]	Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other) and there are no controlled studies in women OR studies in women and animals are not available. Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.
[D]	There is positive evidence of human fetal risk, but the benefits from use in pregnant women may be acceptable despite the risk (e.g., if the drug is needed in a life-threatening situation or for a serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective).
[X]	Studies in animals or human beings have demonstrated fetal abnormalities or there is evidence of fetal risk based on human experience or both, and the risk of the use of the drug in pregnant women clearly outweighs any possible benefit. The drug is contraindicated in women who are or may become pregnant.
[--]	Not assigned

Tab. 2: Kategorie dle Australian Therapeutic Goods Administration (TGA)[11]

TGA category	summary
(A)	Drugs taken by a large number of pregnant women without increase in the frequency of fetal malformations or harmful effects.
(B1)	Drugs taken by a limited number of pregnant women, without an increase in the frequency of fetal malformation or harmful effects. Studies in animals have not shown evidence of increased fetal damage.
(B2)	Drugs taken by a limited number of pregnant women, without an increase in the frequency of fetal malformation or harmful effects. Studies in animals are inadequate or may be lacking.
(B3)	Drugs taken by a limited number of pregnant women, without an increase in the frequency of fetal malformation or harmful effects. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.
(C)	Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.
(D)	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.
(X)	Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

V současné době pouze omalizumab (Xolair) byl koncem roku 2016 zařazen ve vztahu k těhotenství do kategorie bezpečnosti B dle FDA (Food and Drug Administration) – viz tab. 1, 2. Dle prospektivní observační studie těhotných žen vystavených alespoň jedné dávce omalizumabu během osmi týdnů před početím nebo kdykoli během těhotenství (těhotenský registr EXPECT) nebyly zjištěny rozdíly při srovnání s těžkými astmatičkami neléčenými. Autoři studie[2] sledovali počet živě narozených dětí, volitelných ukončení těhotenství, mrtvě narozených dětí a vrozených anomálií až do 18 měsíců po porodu a dospěli k závěru, že výsledky z registru jsou obdobné jako výsledky z jiných studií a že neexistuje žádný zjevný nárůst prevalence velkých anomálií.[2]

Data o používání anti-IL-5 biologické terapie během těhotenství jsou zatím nedostatečná (méně než 300 případů těhotenství). Studie na zvířecích modelech prokazují, že anti-IL-5 terapie (benralizumab, mepolizumab) nemá nepříznivé účinky na růst plodu nebo novorozence a není teratogenní – viz tab. 3.

Kazuistika popisuje vlastní zkušenosti s terapií mepolizumabem u ženy s těžkým refrakterním kortikodependentním asthma bronchiale během těhotenství.

Tab. 3: Bezpečnost monoklonálních protilátek z pohledu FDA a TGA[11]

Monoclonal Antibodies					
	Pre/T1	T2/T3	labour	breastfeeding	observations / considerations
omalizumab (B1) [--]	probably safe		possibly safe		Monoclonal antibodies cross the placenta with transport increasing as pregnancy progresses, so any potential fetal effects are likely to be greater during T2 & T3. In animal reproduction studies, no evidence of embryo-fetal adverse effects. Case reports and study of the Xolair Pregnancy Registry (EXPECT), suggest that the outcome of pregnancies exposed to omalizumab in T1 does not differ from other pregnant women with moderate-severe asthma. No data published on use of the other monoclonals during human pregnancy. Antibody excretion into breastmilk unknown, but likely minimal effect as gut absorption small except in the first few days of life or in preterm infants. As experience during pregnancy / lactation is limited, monoclonals should only be used if conventional therapies insufficient.
benralizumab (B1) [--]	possibly safe				
dupilumab (B1) [--]					
mepolizumab (B1) [--]					
reslizumab (not in AUST) [--]					

Probably safe: In general, there is limited trial experience during human pregnancy (or during breastfeeding), but the characteristics of the drug and/or drugs in the same class, suggest low risk.
Possibly safe: This drug is considered for second line use, if better-tested treatment options fail. Direct maternal benefit is thought likely to outweigh potential risk during pregnancy and/or breastfeeding, though exact risks are unknown.

Pre = Preconception; T1, T2 and T3 refer to the first second and third trimester.

Kazuistika

Prezentována je 40letá žena, nekuřačka, vdaná, bezdětná, od svých 25 let se léčí pro asthma bronchiale. Posledních 14 let na systémových kortikosteroidech methylprednisolon (Medrol) 16–8 mg/den. V období od listopadu 2008 do června 2010 byla léčena omalizumabem, bez efektu, proto byla terapie ukončena. Dlouhodobá kortikoterapie u pacientky byla provázena mnohočetnými komplikacemi (drobné eroze v gastroezofageální junkci, refluxní ezofagitida, gastroezofageální reflux, osteoporóza, katarakta, pacientka cushingoidního habitu).

Poprvé pacientka otěhotněla v roce 2008, ve svých 28 letech, bohužel těhotenství skončilo abortem. Během dalších tří let pacientka 7× potratila, z toho 2× byla provedena kyretáž pro missed abort, 1× gravidita extrauterina s nutností levostranné salpingektomie. Ve svých 32 letech pacientka otěhotněla podeváté při terapii Medrol 12 mg/den. Asthma bronchiale bylo u pacientky pod nedostatečnou kontrolou, od 16. do 23. týdne těhotenství došlo 4× k exacerbacím s nutností navýšení systémových kortikosteroidů, infuzní bronchodilatační terapie ambulantně, pacientka musela být 2× hospitalizována.

Ve 23.+4 týdnu těhotenství bylo nutno indikovat akutní sectio ceasarea pro HELLP syndrom (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets), byl porozen mrtvý plod. Poté pacientka měla problémy otěhotnět, byla léčena pro sterilitu, 4× podstoupila in vitro fertilizaci (IVF), bohužel neúspěšně. Pacientku jsme odeslali ke konzultaci do ambulance reprodukční imunologie v Plzni, kde vzhledem ke všem uvedeným skutečnostem, riziku recidivy HELLP syndromu, nebylo již další těhotenství doporučováno, doporučena náhradní matka. Pacientka se snažila situaci řešit, bohužel dvě náhradní matky nakonec slíbenou pomoc odřekly, rodina zvažovala adopci dítěte.

Po celou dobu bylo asthma bronchiale pacientky pod kontrolou pouze při terapii systémovými kortikosteroidy, zřejmě z tohoto důvodu nebyla po dlouhou dobu zaznamenána eozinofilie v periferní krvi. Až v dubnu 2019 splnila pacientka indikační kritéria anti-IL-5 biologické terapie (460 eozinofilů/µl periferní krve, 4× exacerbace v posledním roce, z toho 2× hospitalizace pro exacerbaci astmatu, trvale na systémových kortikosteroidech při stabilizovaném stavu minimálně 8 mg Medrol/den, po 3–4 týdnech musí navyšovat na 16 mg/den). Zahájili jsme terapii mepolizumabem (Nucala) 100 mg s.c. à 1 měsíc.

Již po 2. aplikaci Nucala se pacientka cítila dobře při terapii Medrol 8 mg/den bez nutnosti navýšení kortikosteroidů. Vzhledem ke svému věku se rozhodla pro poslední kryoembryotransfer z předchozích IVF a ke svému velkému překvapení ve svých 39 letech otěhotněla (10. těhotenství).

Další aplikaci Nucaly již nechtěla, proto jsme biologickou terapii ukončili. Dva měsíce byl stav pacientky stabilizován. Poté však došlo opět k exacerbaci astmatu s nutností infuzní terapie, navýšení systémových kortikosteroidů, proto jsme se souhlasem pacientky pokračovali v aplikaci mepolizumabu.

Po opětovném zavedení biologické terapie se stav pacientky rychle stabilizoval, bylo možno snížit kortikoterapii na původní dávku Medrol 8 mg/den. Dle gynekologických kontrol bylo dítě zcela v pořádku. V těhotenství 25+3 týdnů dle ultrazvuku se u pacientky opět rozvinula těžká preeklampsie s HELLP syndromem, diagnostikovány patologické průtoky krve placentou. Přes maximální snahu gynekologů bylo nutno těhotenství ukončit císařským řezem. Byl porozen živý zcela nezralý plod 480 g, který žil pouze 22 dnů.

Pacientka je ve svých 40 letech po 12 letech snažení stále bezdětná.

Optimistické ale je, že terapie mepolizumabem je u pacientky efektní, nadále v ní pokračuje. Po 14 letech bylo možno teprve při terapii přípravkem Nucala dávky systémových kortikosteroidů snížit na polovinu, významně se snížil počet exacerbací a pacientka již nemusela být pro exacerbaci astmatu hospitalizována.

Diskuse

Systémové kortikosteroidy snižují eozinofilii v periferní krvi, proto je nutné, obzvláště u kortikodependentních pacientů, eozinofily vyšetřovat opakovaně. Také u naší pacientky jsme museli toto vyšetření provádět opakovaně, aby byla splněna kritéria anti-IL-5 terapie, z které nyní pacientka výborně profituje.

Existuje lineární vztah mezi úrovní transportu monoklonálních protilátek jako je benralizumab či mepolizumab přes placentu a pokročilostí těhotenství, a proto je pravděpodobné, že potenciální expozice plodu je vyšší ve druhém a třetím trimestru těhotenství. U mláďat opic, kterým byl podáván benralizumab v průběhu březosti, došlo k poklesu počtu eozinofilů.

HELLP syndrom (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) je velmi vážná komplikace těhotenství s výraznou mortalitou a morbiditou (až 40 %). Příčina a vznik nejsou přesně známy, patrně se jedná o důsledek poškození cévní stěny s mnohočetným postižením orgánů (hlavně jater) a aktivaci krevního srážení. Jedinou kauzální léčbou je ukončení těhotenství, a to zejména při známkách rozvíjejícího se obrazu diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC), abrupci placenty, eklampsii a hypoxii plodu.

Průběh posledního, desátého těhotenství byl při terapii mepolizumabem ve srovnání s předchozími výrazně lepší, pacientka měla asthma bronchiale pod kontrolou, bylo možno snížit dávky systémových kortikosteroidů. Předčasné ukončení těhotenství nesouviselo s nedostatečnou kontrolou asthma bronchiale. Pokud dojde k HELLP syndromu během těhotenství, je velká pravděpodobnost, že se tato komplikace vyskytne i u těhotenství dalšího. Zřejmě jedinou možností mít děti u této ženy je náhradní matka či adopce, jak již bylo původně zhodnoceno na pracovišti reprodukční imunologie.

Závěr

V současné době byl pouze omalizumab zařazen do kategorie bezpečnosti B dle FDA, takže pokud žena otěhotní během léčby tímto lékem a přínosy převažují nad riziky, nemusí být léčba přerušena.

Studie na zvířatech neprokázaly žádné nežádoucí účinky léčby mepolizumabem či benralizumabem.

V současné době probíhají prospektivní observační studie expozice mepolizumabem a benralizumabem, jejichž hlavním cílem je sledování velkých vrozených vad u živě narozených dětí. Očekává se, že studie s mepolizumabem by měla být ukončena v červenci 2023, studie s benralizumabem v roce 2026.

Literatura

1. Pocket guide for asthma management and prevention. Global Initiative for athma, 2020. (online: http://ginasthma.org/documents/1/Pocket-Guide--for-Asthma-Management-and-Prevention)
2. Namazy, J., Cabana, M. D., Scheuerle, A. E. et al. The Xolair pregnancy registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 135, 2: 407–412, 2015.
3. The Mepolizumab Pregnancy Exposure Study (Study 200870)
4. Haram, K., Svendsen, E., Abildgaard, U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. BMC Pregnancy Childbirth 9: 8, 2009.
5. Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru. Nucala 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Souhrn údajů o přípravku. (online: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_cs.pdf)
6. Růžičková Kirchnerová, O., Teřl, M. Diagnostika a léčba plicních nemocí v těhotenství. Semily: GEUM, 2013.
7. Prescribing Information for Nucala (mepolizumab), GlaxoSmithKline. (online: www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Nucala/pdf/NUCALA-PI-PIL.PDF)
8. The Mepolizumab pregnancy exposure study: a VAMPSS post marketing surveillance study of Mepolizumab safety in pregnancy. GSK Study Register. (online: www.gsk-studyregister.com/en/trialdetails/?id=200870)
9. Pfaller-Eiwegger, B. Safety of biologicals in atopic disease during pregnancy. Přednáška na EAACI Congress 2019, 1.–5. června 2019, Lisabon.
10. Backer, V. Methods of managing airway diseases in pregnancy. ERS International Congress 2020 Virtual.
11. Middleton, P. G., Gade, E. J., Aguilera, C. et al. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. Eur Respir J 2019; in press (https://doi.org/10.1183/13993003.01208-2019).

MUDr. Alena Zimulová
Ambulance alergologicko-imunologická, Plicní oddělení
Krajská nemocnice T. Bati
Havlíčkovo nábřeží 600
762 75 Zlín
e-mail: zimulova@bnzlin.cz

Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL
časopis pro alergology, pneumology, lékaře ORL, praktické lékaře a pediatry
Ročník 17, mimořádné suplementum 2
ISSN 1802-0518, registrační číslo MK E 15473
Vydává Nakladatelství GEUM, s.r.o., Nádražní 66, 513 01 Semily
Šéfredaktor: Mgr. Karel Vízner, 721 639 079, geum@geum.org