

# Biologinė terapija benralizumabu gydant sunkią eozinofilinę astmą. Privalumai ir kylantys klausimai

BIOLOGICAL THERAPY WITH BENRALIZUMAB IN SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA: ADVANTAGES AND UNANSWERED QUESTIONS

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Biologinės terapijos sukūrimas yra proveržis eozinofilinės astmos gydyme. Slopinant interleukino-5 signalinį kelią, pvz., benralizumabu, veiksmingai mažinamas eozinofilinis uždegimas, retinami astmos paūmėjimai, pavyksta pasiekti geresnės astmos simptomų kontrolės, sumažinti geriamųjų gliukokortikoidų dozes arba juos visiškai nutraukti. Šis gydymas pasižymi ir geru saugumo profiliu. Tačiau kyla klausimų: ar sunaikinus eozinofilus ir pagerinus astmos kontrolę, nesumažinamas priešvirusinis eozinofilų poveikis? Ar neskatinama tumorogenezė? Atlikta nemažai tyrimų, kuriuose aktyviai diskutuojama šiais klausimais. Sergant eozinofiline astma, eozinofilai yra kitokie nei sveikų asmenų, todėl, juos sunaikinus, nepakanka pagrįstumo apie galimą žalą žmogaus sveikatai.

**Reikšminiai žodžiai:** sunki eozinofilinė astma, biologinė terapija, benralizumabas, eozinofilų sunaikinimas.

**Summary.** Biologic therapy is a breakthrough in the treatment of eosinophilic asthma. Inhibition of the interleukin-5 signalling pathway, such as with benralizumab, effectively reduces eosinophilic inflammation and asthma exacerbations, helps to achieve better control of asthma symptoms or a lower maintenance dose of glucocorticoids. Biologic therapy also has a good safety profile. However, there are the unanswered questions: does depletion of eosinophils not reduce the antiviral effects of eosinophils? Is tumorogenesis not promoted? A number of studies have been conducted to discuss these topics. In eosinophilic asthma, eosinophils are different from those in healthy individuals, so depletion is not a reasonable reason to think about the potential harm to human health.

**Keywords:** severe eosinophilic asthma, biological therapy, benralizumab, eosinophil depletion.

### IVADAS

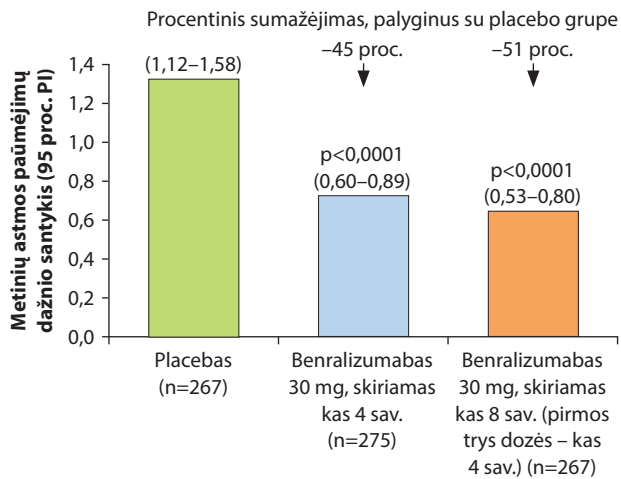
Astma yra paplitusi kvėpavimo takų liga, kuria serga daugiau nei 339 milijonai žmonių visame pasaulyje; maždaug 10 proc. jų serga sunkia arba nekontroliuojama astma [1, 2]. Pastarąją tenka gydyti didelėmis inhaliuojamųjų gliukokortikoidų (IGK) ir ilgo veikimo  $\beta_2$  agonistų (IVBA) dozėmis. Tačiau, nepaisant šiuo metu prieinamų gydymo būdų, sunki astma daugeliui pacientų vis dar išlieka problema. Biologinės terapijos sukūrimas prilyginamas perversmui gydant sunkią nekontroliuojamą eozinofilinę astmą dėl akivaizdaus gydymo veiksmingumo ir Pasaulinės astmos iniciatyvoje nurodomas kaip pridėtinis eozinofilinės astmos gydymas, kai nepavyksta ligos kontroliuoti skiriant 4–5 gydymo pakopą [1]. Biologinės terapijos tikslas – eozinofilinio uždegimo slopinimas sergantiems sunkia eozinofiline astma [3–5]. Eozinofilų proliferacijai, brendimui, aktyvacijai, išlikimui svarbiausiu laikomas citokinas interleukinas (IL) 5 [6]. Todėl biologinės terapijos vaistai, skirti sunkiai eozinofilinei astmai gydyti, yra nukreipti į IL-5 signalinį kelią: IL-5 antikūnai (anti-IL-5, pvz., mepolizumabas,

reslizumabas) bei IL-5 receptorių  $\alpha$  (IL-5R $\alpha$ ) antikūnai (benralizumabas). Eozinofilus naikinantys gydymas yra palyginti nauja astmai gydyti skirtų vaistų klasė, todėl svarbu suprasti eozinofilų sunaikinimo ilgalaikį veiksmingumą ir saugumą. Mokslininkai diskutuoja, ar nenukenčia imuninis atsakas, kokios galimos tokio gydymo rizikos, tikslinami šio gydymo privalumai ir trūkumai. Ypatingas dėmesys skiriamas piktybinių navikų ir sunkių infekcijų rizikai.

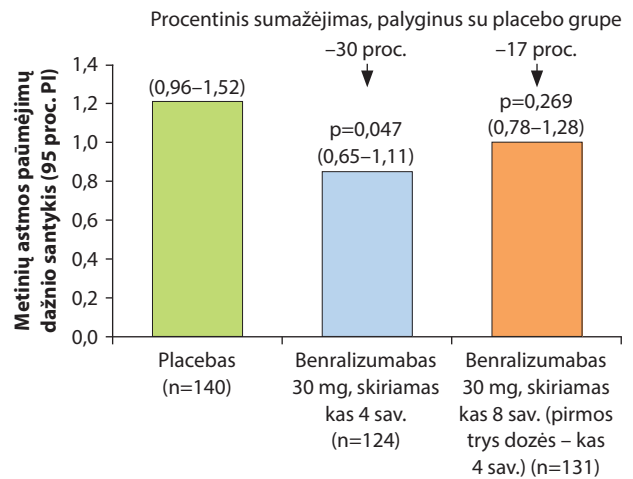
### BENRALIZUMABO VEIKSMINGUMAS GYDANT SUNKIĄ EOZINOFILINĘ ASTMĄ

Benralizumabas yra biologinės terapijos sunkiai eozinofilinei astmai gydyti atstovas – tai IL-5R $\alpha$  monokloninis antikūnas, kuris veikia citolitiškai: veiksmingai ardo kraujo ir audinių eozinofilus per nuo antikūnų priklausomą ląstelių citotoksiškumą (natūralios žudikės ląstelės sukelia ląstelių apoptozę) ir įvyksta tiesioginis, greitas ir beveik visiškas eozinofilų sunaikinimas [7]. Benralizumabas skirtas pacientams, sergantiems sunkia, nekontroliuojama astma, esant išreikštam eozinofiliniam uždegimui. Gydymo

**A Eozinofilų kiekis kraujyje  $\geq 300$  ląstelių/ $\mu$ l**



**B Eozinofilų kiekis kraujyje <300 ląstelių/ $\mu$ l**



**1 pav. Remiantis pradiniu eozinofilų kiekiu kraujyje, įvertintas astmos paūmėjimo dažnis 48 gydymo savaitę: (A) pateikti duomenys pacientų, kurių pradinis kraujo eozinofilų kiekis buvo  $\geq 300$  ląstelių viename  $\mu$ l; (B) pateikti duomenys pacientų, kurių pradinis kraujo eozinofilų kiekis buvo <300 ląstelių viename  $\mu$ l**

[verčiai buvo apskaičiuoti naudojant neigiamą binominį modelį, pritaikant pagal skiriamą gydymą, regioną, geriamųjų GKS vartojimą ir ankstesnius paūmėjimus [8].

Santrumpa: PI – pasikliautinis intervalas.

veiksmingumas patvirtintas didelės imties tyrimuose, kurių vieni didžiausių – SIROCCO [8], CALIMA [9], ZONDA [10] tyrimai.

SIROCCO atsitiktinių imčių dvigubai aklame, paralelinių grupių, placebo kontroliuotame trečios fazės klinikiniame tyrime dalyvavo 1205 asmenys, atsitiktine tvarka suskirstyti į tris grupes: placebo, 30 mg benralizumabo, skiriamo kas keturias savaites, grupę, ir 30 mg benralizumabo, skiriamo kas aštuonias savaites. Didžiosios dalies tiriamųjų eozinofilų kiekis kraujyje buvo  $\geq 300$  ląstelių/ $\mu$ l. Palyginus su placebo, per 48 pridėtinio gydymo benralizumabu savaites metinis astmos paūmėjimų dažnis reikšmingai sumažėjo: skiriant benralizumabą kas keturias savaites, dažnio santykis (DS) buvo 0,55, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,42–0,71; p < 0,0001; skiriant kas aštuonias savaites – DS 0,49, 95 proc. PI 0,37–0,64; p < 0,0001 (1 pav.). Nustatytas ryškus FEV<sub>1</sub>, išmatuoto 48 tyrimo savaitę prieš skiriant bronchus plečiančių vaistų, padidėjimas nepriklausomai nuo benralizumabo dozavimo schemos, palyginus su placebo (mažiausių kvadratų vidutinis pokytis, palyginus su pradiniu: skiriant benralizumabą kas keturias savaites – 0,106 l, 95 proc. PI 0,016–0,196; skiriant benralizumabą kas aštuonias savaites – 0,159 l, 95 proc. PI 0,068–0,249) (2 pav.). Akivaizdus astmos simptomų pagerėjimas, palyginus su placebo, nustatytas skiriant benralizumabą kas aštuonias savaites (pirmos trys dozės kas keturias savaites; mažiausių kvadratų skirtumai –0,25, 95 proc. PI –0,45 iki –0,06), bet ne kas keturias savaites (–0,08, –0,27–0,12).

Panaši benralizumabo efektyvumo tendencija stebėta ir analogiško dizaino tyrime CALIMA, į kuri

įtraukti 1306 asmenys, sergantys sunkia eozinofiline astma (3, 4 pav.).

Taip pat nustatyta, kad benralizumabas vos per 2 dienas nuo gydymo pradžios pagerina rytinį didžiausią iškvėpimo srovės greitį (angl. *peak expiratory flow*, PEF) [8–10]. Kliniškai reikšmingas PEF pokytis nustatytas septintą gydymo dieną (vidutinis PEF padidėjimas, lyginant su pradine verte, buvo 21,69 l/min., gydant benralizumabu, ir 5,15 l/min., vartojusiems placebo). Toks PEF pokytis rodo, kad unikalus benralizumabo veikimo mechanizmas greitai pagerina pacientų, sergančių sunkia eozinofiline astma, plaučių funkciją [11].

Jungtinės SIROCCO ir CALIMA tyrimų analizės duomenimis, benralizumabo fone trečią dieną po pirmos injekcijos nustatytas statistiškai patikimai reikšmingas trumpo veikimo  $\beta_2$  agonistų (TVBA) poreikio sumažėjimas. TVBA poreikis sumažėjo 0,71 įkvėpimo (95 proc. PI –1,12 –(–0,29), p  $\leq$  0,001), vartojant benralizumabą kas aštuonias savaites, palyginus su placebo. Apskritai pacientų, vartojusių benralizumabą kas aštuonias savaites, kasdien suvartojamų TVBA poreikis vidutiniškai sumažėjo nuo 4,4 įkvėpimų iki 1,47 įkvėpimo (tyrimo pabaigoje) (5 pav.) [12].

Daugelis pacientų, sergančių sunkia astma, norėdami kontroliuoti astmos simptomus, vartoja geriamuosius gliukokortikoidus (GGK). Atliktas tyrimas ZONDA, kurio metu vertinta, ar benralizumabas taip pat veiksmingas ir GGK vartojantiems pacientams, sergantiems sunkia astma su išreikšta eozinofilija [10]. 220 tiriamųjų atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į benralizumabo (skiriamo tiek kas keturias, tiek kas aštuonias savaites režimu) ir placebo grupes. Abi benralizumabo dozavimo schemos reikšmingai sumažino vidutinę

# Farmakoterapija

GKK dozę 75 proc., palyginus su pradine vaistų doze, o placebo grupėje – tik 25 proc. ( $p < 0,001$  abiem atvejais) (5 pav., A). Vartojant benralizumabą, GKK dozės sumažėjimo tikimybė buvo daugiau kaip keturis kartus didesnė nei vartojant placebo. Taip pat nustatyta, kad, skiriant benralizumabą kas keturias savaites, metinis paūmėjimo dažnis buvo 55 proc. mažesnis nei placebo grupėje (0,83, palyginus su 1,83,  $p = 0,003$ ), o benralizumabą vartojant kas aštuonias savaites (pirmos trys dozės kas keturias savaites) – 70 proc. mažesnis nei vartojant placebo (0,54, palyginus su 1,83,  $p < 0,001$ ) (6 pav., B). 28 savaitę, vertinant abu benralizumabo vartojimo režimus, nenustatyta reikšmingo poveikio FEV<sub>1</sub>, palyginus su placebo. Taigi, benralizumabas, palyginus su placebo, parodė kliniškai reikšmingą pranašumą, mažinant GKK dozę ir astmos paūmėjimų dažnį, palyginus su placebo. Šis poveikis pasireiškė nedarant ilgalaikio poveikio FEV<sub>1</sub>.

Šie rezultatai patvirtina benralizumabo veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems sunkia astma ir turintiems padidėjusį kraujo eozinofilų kiekį, kai astma nekontroliuojama skiriant dideles IGK ir IVBA dozes.

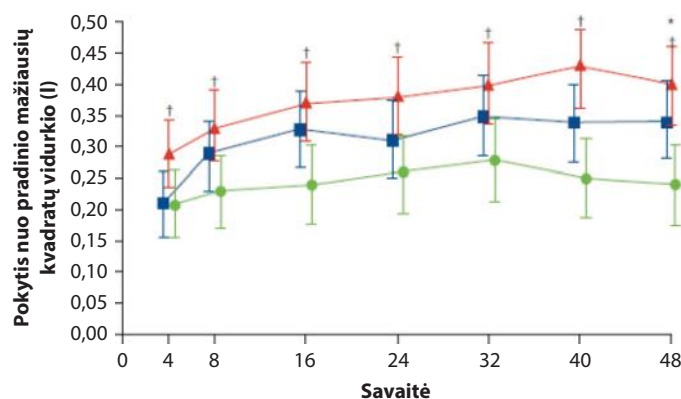
## EOZINOFILŲ APSAUGINĖS FUNKCIJOS SVARBA

Eozinofilai yra pagrindiniai „kaltininkai“ sergant eozinofiline astma, reikšmingai prisideda prie astmos patogenezės ir kvėpavimo takų remodeliacijos, tačiau jie yra ir imuninės ląstelės, kurios svarbios apsaugant nuo virusinių, bakterinių patogenų, kovojant su helmintine infekcija [13, 14].

Kai kurie eozinofilų granulėse esantys baltymai turi priešvirusinį poveikį [15]. Kitas galimas priešvirusinis mechanizmas yra eozinofilų gaminamas azoto oksidas [16]. Be to, virusų arba virusų peptidais veikiami eozinofilai gali sukelti CD8+T ląstelių dauginimąsi ir aktyvaciją, taip skatindami ląstelinį imunitetą prieš virusus [17]. Priešvirusinis eozinofilų aktyvumas pelių modelyje nustatytas esant įvairioms virusinėms kvėpavimo takų infekcijoms, įskaitant gripą, paragripą, žmogaus imunodeficitą virusą (ŽIV) [17, 18–20].

Yra duomenų, kad eozinofilus gali suaktyvinti ir tam tikros bakterijos, kurias jie sunaikina, o eozinofilopenija yra būdingas modeliuotų ūminių bakterinių

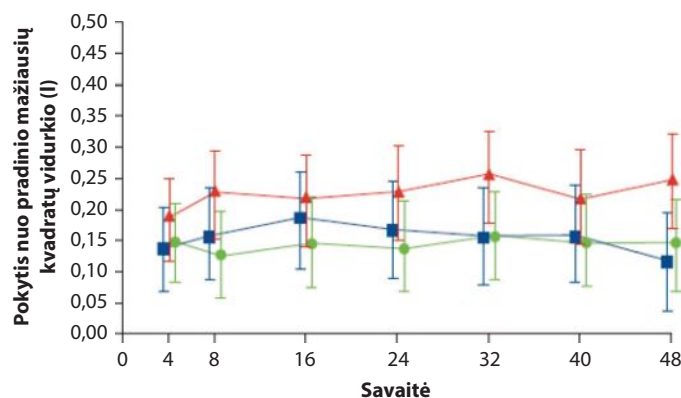
**A Eozinofilų kiekis kraujyje  $\geq 300$  ląstelių/ $\mu$ l**



**Tiriamųjų kiekis (n)**

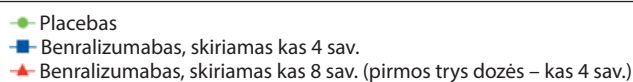
Benralizumabas, skiriamas kas 4 sav.	275	261	259	251	253	243	245	236
Benralizumabas, skiriamas kas 8 sav. (pirmos trys dozės – kas 4 sav.)	267	251	258	250	251	240	236	235
Placebas	267	249	253	246	247	238	232	233

**B Eozinofilų kiekis kraujyje  $< 300$  ląstelių/ $\mu$ l**



**Tiriamųjų kiekis (n)**

Benralizumabas, skiriamas kas 4 sav.	124	117	116	114	111	107	107	105
Benralizumabas, skiriamas kas 8 sav. (pirmos trys dozės – kas 4 sav.)	131	125	123	123	121	117	116	119
Placebas	140	133	135	125	128	128	122	125

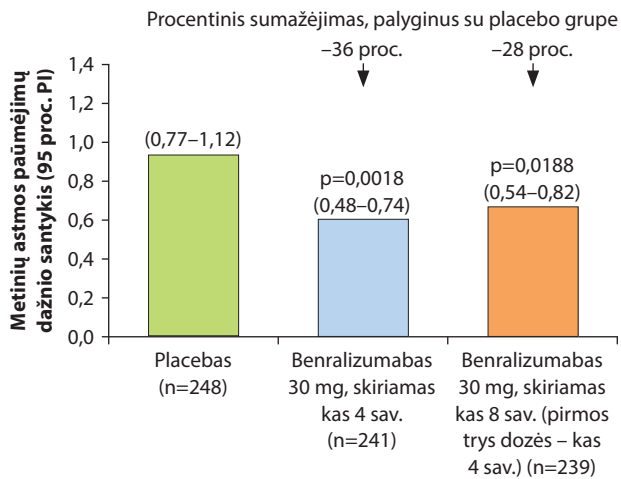


**2 pav. Forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (FEV<sub>1</sub>), išmatuoto prieš skiriant bronchus plečiančių vaistų, pokytis, atsižvelgiant į pradinį kraujo eozinofilų kiekį kraujyje: (A) pateikti duomenys pacientų, kurių pradinis kraujo eozinofilų kiekis buvo  $\geq 300$  ląstelių/ $\mu$ l; (B) pateikti duomenys pacientų, kurių pradinis kraujo eozinofilų kiekis buvo  $< 300$  ląstelių/ $\mu$ l [8]**

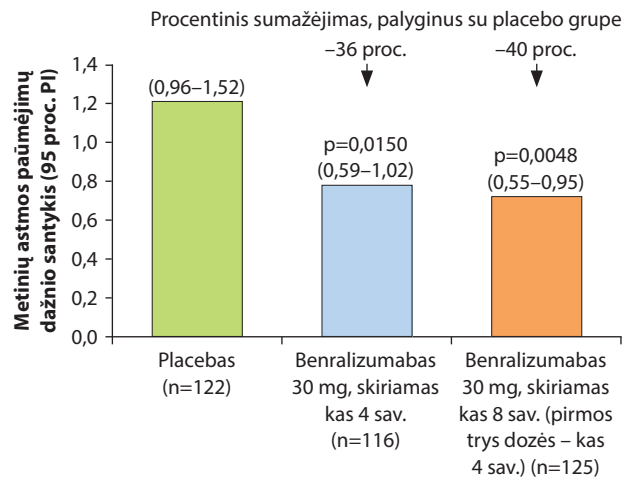
\*  $p < 0,05$ , kai vartojamas 30 mg benralizumabo kas keturias savaites, palyginus su placebo; †  $p < 0,05$ , kai vartojamas 30 mg benralizumabo kas aštuonias savaites, palyginus su placebo.

infekcijų požymis [21, 22]. Pastebėtas atvirkštinis ryšys tarp bakterijų kiekio ir periferinio kraujo eozinofilų [23], o eozinofilopenija gali sudaryti sąlygas bakterinės kilmės sepsiui vystytis [24].

**A Eozinofilų kiekis kraujyje  $\geq 300$  ląstelių/ $\mu$ l**



**B Eozinofilų kiekis kraujyje  $< 300$  ląstelių/ $\mu$ l**



**3 pav. Metinis astmos paūmėjimo dažnio sumažėjimas po 56 savaičių pacientams, vartojusiems dideles IGR ir IVBA dozes, kai pradinis kraujo eozinofilų kiekis yra: (A)  $\geq 300$  ląstelių/ $\mu$ l; (B)  $< 300$  ląstelių/ $\mu$ l (pilna analizė) [9]**

Eozinofilija yra dažnas šeimininko atsakas ir į helmintinę infekciją. Tradiciškai eozinofilai *in vitro* yra imuninės ląstelės, kurios apsaugo nuo įvairių kirminų lervų formų. Tačiau naujausi tyrimai, panaudojant gyvūnų modelius, parodė, kad eozinofilai gali turėti neigiamą poveikį šeimininkui priklausomai nuo parazito rūšies, infekcijos vietos ir nuo to, ar infekcija yra pirminė, ar antrinė [25]. Tačiau pastebėta, kad eozinofilai palaiko kai kurių parazitų augimą ir juos tarsi apsaugo [26, 27], ypač esant pirminėms ne žarnyno kilmės infekcijoms, užkertant kelią toksiniam imuniniam atsakui ir lervų sunaikinimui [25]. Šie duomenys rodo eozinofilų poveikį tiek apsaugant nuo helmintų, tiek sudarant sąlygas jų vystymuisi.

Atsižvelgiant į tai, kad priešinfekcinis eozinofilų atsakas būna ne visomis aplinkybėmis, svarstoma, ar toks jų priešinfekcinis veikimas nėra labiau priklausomas nuo aktyvacijos proceso nei nuo aktyvuotų eozinofilų skaičiaus [28].

Astma yra lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, kuriai būdingi periodiniai paūmėjimai, paprastai pabloginantys sergančiojo plaučių funkciją, gyvenimo kokybę, padidinantys gydymui tenkančias išlaidas, o sergant sunkia astma gali baigtis ir mirtimi. Viena dažniausių astmos paūmėjimo priežasčių – virusinė infekcija. Esant eozinofilinės astmos paūmėjimui, patogeniškai randamas ir suintensyvėjęs lėtinis eozinofilinis uždegimas. Taigi, kyla klausimas, ar biologinės terapijos (tiek anti-IL-5, tiek anti-IL-5R $\alpha$ ) skyrimas (tęstinis, ne naujai pradėtas) nenuslopina priešvirusinio eozinofilų aktyvumo? Ankstesni tyrimai parodė, kad dėl anti-IL-5 sukkelto eozinofilų sunaikinimo padaugėjo A gripo viruso kopijų namų dulkių erkėmis įjautrintų pelių modelyje [29] arba rinoviruso-16 kopijų žmonėms, sergantiems astma [30].

Viename atliktų tyrimų IL-5 transgeninių pelių

eozinofilija buvo siejama su greitesniu pasveikimu po užkrėtimo nemirtina A gripo viruso doze [20]. Didžioji dalis kvėpavimo takų eozinofilų prisijungė A gripo virusą ir tapo aktyvuoti. Panašiai sveikų žmonių eozinofilai sugebėjo veiksmingai surišti ir inaktyvuoti respiracinį sincitinį virusą bei A gripo viruso daleles ir taip aktyvuotis. Priešingai, sunkia astma sergančių pacientų eozinofilai pasižymi mažesniu viruso surišimo gebėjimu [30]. Remiantis šiais duomenimis, galima teigti, kad suaktyvinti eozinofilai turi mažesnę priešvirusinę poveikį [30].

Apžvelgus turimus duomenis, manoma, kad priešvirusinis eozinofilų aktyvumas sergantiesiems astma ir sveikiems asmenims skiriasi [28] (7 pav.). Sveikiems asmenims virusinė infekcija suaktyvina eozinofilus, todėl padidėja įvairūs paviršiaus aktyvacijos žymenys (pvz., CD69) ir išsiskiria eozinofiliniai katijoniniai baltymai bei kiti eozinofilų granulių baltymai. Be to, aktyvuoti eozinofilai greitai prisijungia ir inaktyvuoja viruso daleles, taip prisideda prie virusų kiekio kontrolės ir greito pasveikimo. Ši eozinofilų savybė turbūt yra svarbus antivirusinis imuninės gynybos mechanizmas. Astma sergančiųjų eozinofilai yra pradinės būsenos ir nuolat aktyvuojami. Po virusinių infekcijų jie pasižymi padidėjusiomis citotoksinėmis savybėmis. Dėl ankstesnio aktyvavimo astmos eozinofilai turi mažiau galimybių surišti ir inaktyvinti virusą – visa tai tikriausiai leidžia vystyti didesniam viruso kiekiui ir prisideda prie virusų sukeltų astmos paūmėjimų. Šis priešvirusinis eozinofilų nepakankamumas sergantiesiems astma gali būti kitoks vartojant įkvėpjamuosius gliukokortikoidus ir prieš IL-5 kelią nukreiptą gydymą. Manoma, kad tam įtakos gali turėti skirtingų eozinofilų fenotipų indėlis į antivirusinį atsaką, kuris dar nepakankamai ištirtas.

Taigi, įvertinus tai, kad, sergant astma, eozinofilų funkcija yra pakitusi ir tai gali prisidėti prie dažnes-

# Farmakoterapija

nių viruso sukeltų paūmėjimų, tikėtina, kad tokių eozinofilų sunaikinimas gali mažinti ligos paūmėjimų riziką. Svarbu dar ir tai, kad dėl specifinio vaisto veikimo mechanizmo neišskiriami eozinofilų degranuliacijos produktai, turintys žalojamąjį poveikį, todėl neskatinamas eozinofilinis uždegimas.

## SKIRTINGI EOZINOFILŲ FENOTIPAI

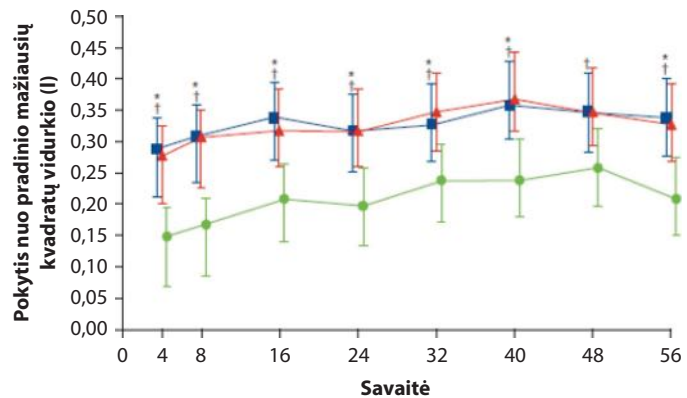
Eozinofilai diferencijuojasi iš pluripotentinių ląstelių veikiami citokinų ir augimo veiksmių. IL-5 laikomas esminiu eozinofilų diferenciacijai ir brendimui kaulų čiulpuose, dar vadinamas eozinofilopoetinu [31]. Subrendę eozinofilai patenka į kraujotaką, o veikiami citokinų, eotaksinų ir kitų biologiškai aktyvių medžiagų, migruoja į audinius. Paprastai šie eozinofilai vadinami uždegiminiais eozinofilais.

Neseniai identifikuoti specifiniai homeostatiniai plaučių parenchimos, dar vadinami rezidentiniai eozinofilai [32]. Šie eozinofilai sudaro unikalią ir savitą eozinofilų populiaciją, kuri priešingai nei klasikiniai uždegiminiai eozinofilai atlieka pagrindines reguliavimo ir imuninę sistemą slopinančias funkcijas ir tarsi „gyvena“ plaučiuose [33, 34]. Plaučių rezidentiniai eozinofilai skiriasi nuo uždegiminių eozinofilų skaičiumi, vieta, morfologinėmis, fenotipinėmis bei transkriptominėmis savybėmis ir išlieka nepakitę tiek provokuojant alergenu, tiek kvėpavimo takų uždegimo metu [35]. Tai rodo, kad astmos patogenezėi ir ligos eigai gali būti svarbi sutrikusi pusiausvyrą tarp uždegiminių ir rezidentinių eozinofilų, o ne paprasčiausias uždegiminių eozinofilų pagausėjimas [28].

Aukščiau straipsnyje aprašyti tyrimai orientuoti į uždegiminius eozinofilus. Tačiau vaisto efektyvumas neatsiejamas nuo eozinofilų sunaikinimo ne tik kraujyje, bet ir lokaliai – kvėpavimo takuose.

Pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma, skrepliuose randama dešimt kartų daugiau eozinofilų linijos progenitorinių ląstelių (CD34+CD45+IL-5Rα+) nei pacientams, sergantiems lengva astma, nepaisant panašaus šių ląstelių skaičiaus kraujyje [36]. Palyginus su lengva astma sergančių pacientų eozinofilų linijos progenitorinėmis ląstelėmis, pacientams, sergantiems sunkia astma, nustatytas didesnis eozinofilų / bazofilų kolonijas sudarančių vienetų *in vitro* augimas, kurį slopina

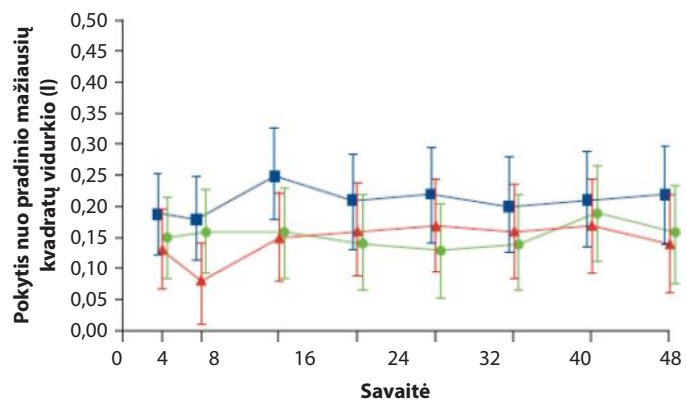
**A Eozinofilų kiekis kraujyje  $\geq 300$  ląstelių/ $\mu$ l**



**Tiriamųjų kiekis (n)**

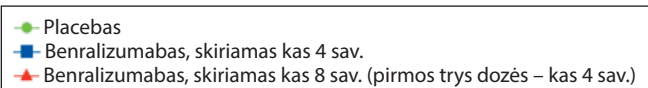
Benralizumabas, skiriamas kas 4 sav.	241	233	231	232	234	228	222	224	216
Benralizumabas, skiriamas kas 8 sav. (pirmos trys dozės – kas 4 sav.)	239	232	230	223	222	225	218	217	211
Placebas	248	236	240	240	235	231	224	224	221

**B Eozinofilų kiekis kraujyje  $< 300$  ląstelių/ $\mu$ l**



**Tiriamųjų kiekis (n)**

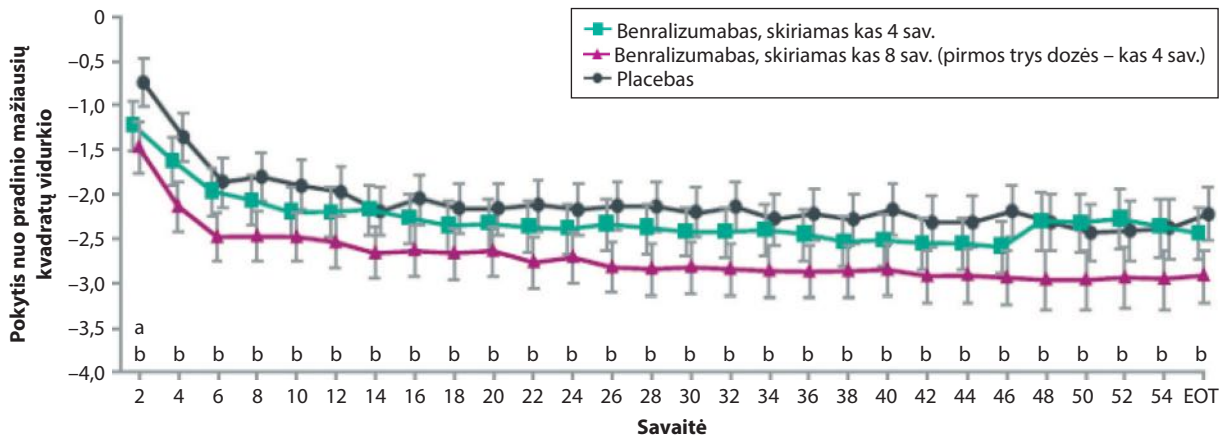
Benralizumabas, skiriamas kas 4 sav.	116	112	111	108	106	106	105	101	101
Benralizumabas, skiriamas kas 8 sav. (pirmos trys dozės – kas 4 sav.)	125	120	115	116	110	105	105	102	98
Placebas	122	107	112	110	100	105	102	102	99



**4 pav. Forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (FEV<sub>1</sub>), išmatuoto prieš skiriant bronchus plečiančių vaistų, pokytis, atsižvelgiant į pradinį kraujo eozinofilų kiekį kraujyje: (A) pateikti duomenys pacientų, kurių pradinis kraujo eozinofilų kiekis buvo  $\geq 300$  ląstelių/ $\mu$ l; (B) pateikti duomenys pacientų, kurių pradinis kraujo eozinofilų kiekis buvo  $< 300$  ląstelių/ $\mu$ l [9]**

\*  $p < 0,05$ , kai vartojamas 30 mg benralizumabo kas keturias savaites, palyginus su placebo; †  $p < 0,05$ , kai vartojamas 30 mg benralizumabo kas aštuonias savaites, palyginus su placebo.

IL-5R blokuojantys antikūnai [36]. Todėl manoma, kad nuolatinė kvėpavimo takų eozinofilija, sergant sunkia astma, yra lokaliai nuo IL-5 sąlygotos eozinofilopoezės priežastis.



## Tiriamųjų kiekis (n)

Benralizumabas, skiriamas kas 4 sav.	510	501	500	490	485	470	470	460	461	454	441	445	441	440	438	425	424	421	417	409	413	406	398	200	202	196	189	381
Benralizumabas, skiriamas kas 8 sav. (pirmos trys dozės – kas 4 sav.)	494	482	478	474	467	457	452	437	435	426	427	415	412	409	411	403	392	396	398	387	384	370	379	194	193	191	192	363
Placebas	509	501	491	486	482	469	457	449	455	435	443	435	435	429	422	418	414	411	408	402	396	402	392	196	197	190	186	367

## 5 pav. Trumpo veikimo $\beta_2$ agonistų vartojimo sumažėjimas, skiriant benralizumabą ir dideles IGK / IVBA dozes (jungtinė analizė; kraujo eozinofilų skaičius $\geq 300$ ląstelių/ $\mu$ l) [12]

Santrumpos: IGK – ikvėpiamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo  $\beta_2$  agonistai.

Atliktas tyrimas [10], kurio metu vertina, ar blokuojant IL-5 / IL-5R ašį, gali sumažėti nuolatinė kvėpavimo takų eozinofilija. Į tyrimą iš keturių akademinų centrų įtraukta 18 pacientų, sergančių sunkia astma, turinčių padidėjusį eozinofilų kiekį kraujyje ir astmos simptomų kontrolei palaikyti vartojančių GGK. Po steroidų optimizavimo etapo 28 savaites pacientai vartojo 30 mg benralizumabą į poodį kas keturias savaites (n=4) arba kas aštuonias savaites (pirmosios trys dozės kas keturias savaites; n=7), arba placebo kas keturias savaites (n=7). Abiejų vaistų vartojimo režimų rezultatai buvo apibendrinti (n=10; vienas pacientas benralizumabo grupėje anksti pasitraukė dėl nepageidaujamų poveikių, o šio paciento duomenys nebuvo įtraukti į galutinę analizę) ir buvo lyginami su placebo (n=7).

Benralizumabas, palyginus su placebo, reikšmingai sumažino subrendusių eozinofilų kiekį kraujyje ir skrepliuose. Eozinofilų linijos progenitorinių ląstelių, aptiktų srauto citometrijos būdu kraujyje po gydymo benralizumabu, palyginus su placebo, taip pat reikšmingai sumažėjo. Panašus poveikis, vartojant benralizumabą, nustatytas ir skrepliuose, nors reikšmingai nesiskyrė nuo placebo greičiausiai dėl mažo suderintų duomenų rinkinių skaičiaus (benralizumabo grupėje n=7, placebo grupėje n=5). Atlikus 14 dienų klonogeninės kultūros tyrimus, benralizumabo grupėje žymiai sumažėjo IL-5 skatinamas eozinofilų / bazofilų kolonijas sudarančių vienetų augimas, palyginus su placebo grupe.

Skrepliuose stebėta panaši tendencija, nors šie pokyčiai nebuvo reikšmingi greičiausiai dėl mažo mėginių dydžio. Nustatytas IL-5 padidėjimas galėjo atsirasti dėl

IL-5Ra+ ląstelių sunaikinimo, o ne dėl kompensacinių homeostatinių procesų, nes reikšmingo 2-o tipo uždegimo kraujo ir skreplių ląstelių, ekspresuojančių IL-5, kiekio padidėjimo nenustatyta. Reikšmingas granulocitų B ir interferono  $\gamma$  kiekio padidėjimas skreplių supernatantuose be ląstelių rodo padidėjusį natūralių žudikių ląstelių aktyvumą vartojant benralizumabą, palyginus su placebo.

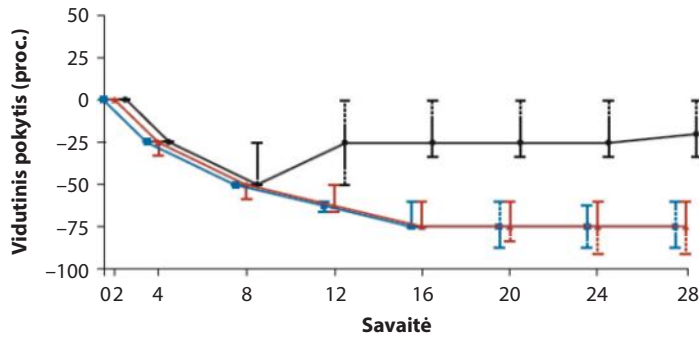
Taigi, duomenys rodo, kad benralizumabas žymiai sumažino subrendusių eozinofilų ir eozinofilų linijos progenitorinių ląstelių kiekį tiek kraujyje, tiek skrepliuose (8 pav.). Šie pokyčiai buvo susiję su palaikomosios GGK dozės sumažinimu, astmos kontrolės pagerėjimu ir padidėjusia plaučių funkcija po gydymo benralizumabu.

## IMUNINIO ATSAKO FORMAVIMASIS BENRALIZUMABO FONE

Astma susijusi su padidėjusiu jautrumu infekcijoms [39]. Paprastai tai būna antrinės kilmės infekcijos, ypač pacientams, sergantiems sunkia astma. Yra įrodymų, kad ir IGK taip pat gali būti susiję su padidėjusia kvėpavimo takų infekcijos rizika [40].

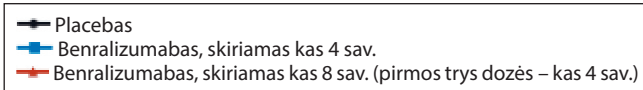
Gripas neretai siejamas su astmos išsivystymu, ligos paūmėjimais tiek suaugusiesiems, tiek vaikams, sergantiems astma [41]. Astmos sukiamas lėtinis kvėpavimo takų uždegimas ir 2 tipo imuninis atsakas sumažina sergančių astma pacientų kvėpavimo takų priešvirusinį imunitetą [42]. Taigi, palyginus su bendrąja populiacija, astma sergantiems pacientams taip pat padidėja su gripu susijusių komplikacijų rizika [42]. Nors turimų

## A Geriamojo gliukokortikoido dozės pokytis palyginus su pradine

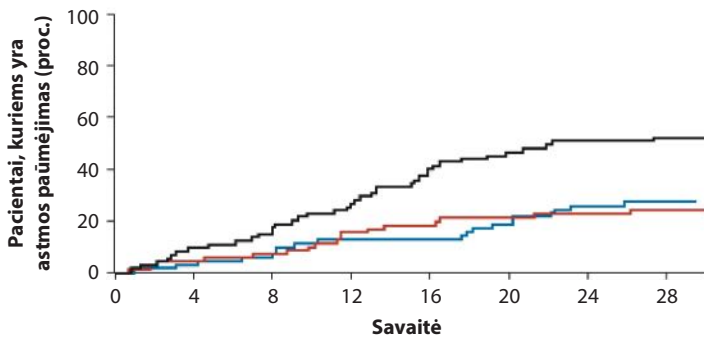


### Tiriamųjų skaičius (n)

Benralizumabas, skiriamas kas 4 sav.	72	70	70	69	69	68	66	68
Benralizumabas, skiriamas kas 8 sav. (pirmos trys dozės – kas 4 sav.)	70	72	67	69	69	66	69	68
Placebas	74	75	73	74	74	73	73	72

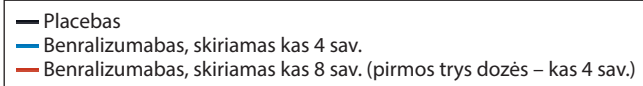


## B Laikas iki pirmo astmos paūmėjimo



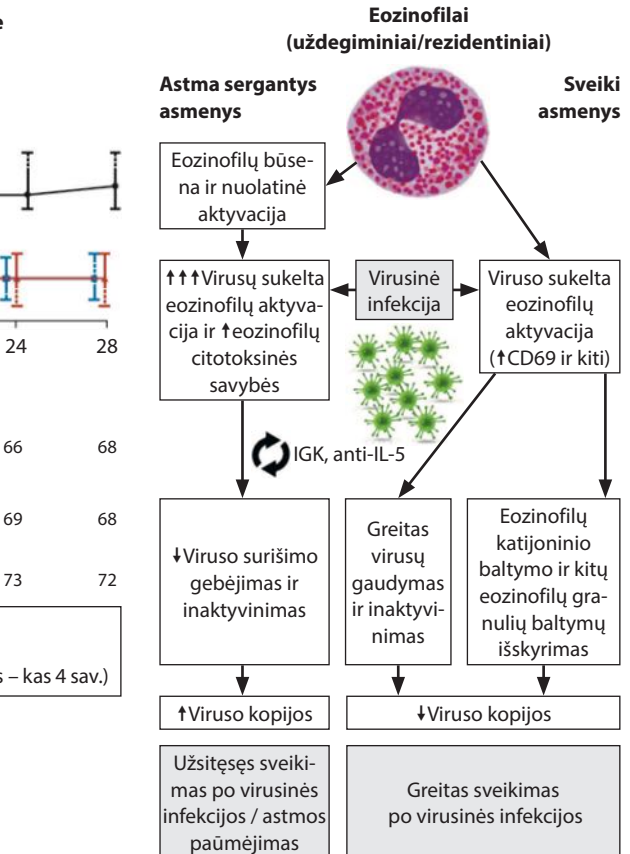
### Tiriamųjų skaičius (n)

Benralizumabas, skiriamas kas 4 sav.	72	69	67	62	61	56	51	45
Benralizumabas, skiriamas kas 8 sav. (pirmos trys dozės – kas 4 sav.)	73	68	66	60	58	56	55	51
Placebas	75	68	64	56	45	40	37	31



6 pav. Geriamųjų gliukokortikosteroidų dozės (A) ir astmos paūmėjimų dažnio (B) pokytis per 28 tyrimo savaites [10]

duomenų daugiausia yra iš stebėsenos tyrimų, skiepai nuo gripo buvo susieti su retesniais astmos paūmėjimais ir gripo komplikacijomis, mažesnėmis sveikatos priežiūros išlaidomis [42]. Kadangi benralizumabas yra imunomodulatorius, svarbu nustatyti, ar jis daro įtaką imuninės sistemos funkcionavimui, įskaitant atsaką į skiepus nuo gripo šioje rizikos grupėje. Todėl buvo iširta, ar benralizumabas keičia reakciją į gripo skiepus. Beje, skiepai skatina organizmą gaminti antikūnus. Siekiant įvertinti galimus imuninio atsako



7 pav. Priešvirusinis eozinofilų aktyvumas sergantiesiems astma ir sveikiems asmenims [28]

Santrumpos: IGK – įkvepiamieji gliukokortikoidai.

pokyčius, gydant benralizumabu, atliktas IIIb fazės atsitiktinių imčių kontroliuojamasis tyrimas ALIZE [43], kurio metu vertinta, ar trys benralizumabo dozės keičia antikūnų atsaką į sezoninio gripo skiepus paaugliams / jauniems suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia astma. Tyrime dalyvavo 103 (12–21 metų) pacientai, vartoję vidutines arba dideles IGK / IVBA dozes. Benralizumabas arba placebo skirtas iš pradžių ketvirtą ir aštuntą tyrimo savaites, aštuntą savaitę skirti tetravalenčiai gripo skiepai. 12 savaitę hemaglutinacijos slopinimo (HAI) ir mikroneutralizacijos (MN) tyrimais buvo įvertinti keturių gripo antigenų atmainų specifiniai antikūnų atsakai. 12 savaitę pacientų, vartojusių benralizumabą arba placebo, HAI arba MN antikūnų reakcijų skirtumų nenustatyta. Visų tirtų gripo padermių HAI geometrinis vidurkis padidėjo (GMFR) buvo 3,3–4,2, vartojant benralizumabą, palyginus su 3,4–3,9 vartojant placebo; MN GMFR buvo 2,8–5,1 benralizumabo grupėje, palyginus su 3,2–4,4 placebo grupėje (9 pav.). HAI padidėjo  $\geq 4$  kartus nuo aštuntos

iki 12 savaitės atitinkamai – 44,0–56,0 proc. ir 30,6–49,0 proc. pacientų, vartojusių benralizumabą ir placebo. 12 savaitę 78–100 proc., palyginus su 79,6–100 proc. pacientų, vartojusių atitinkamai benralizumabą ir placebo, pasiekė  $\geq 40$  HAI antikūnų titrą. Nenustatyta ir reikšmingų saugumo profilį keičiančių reakcijų.

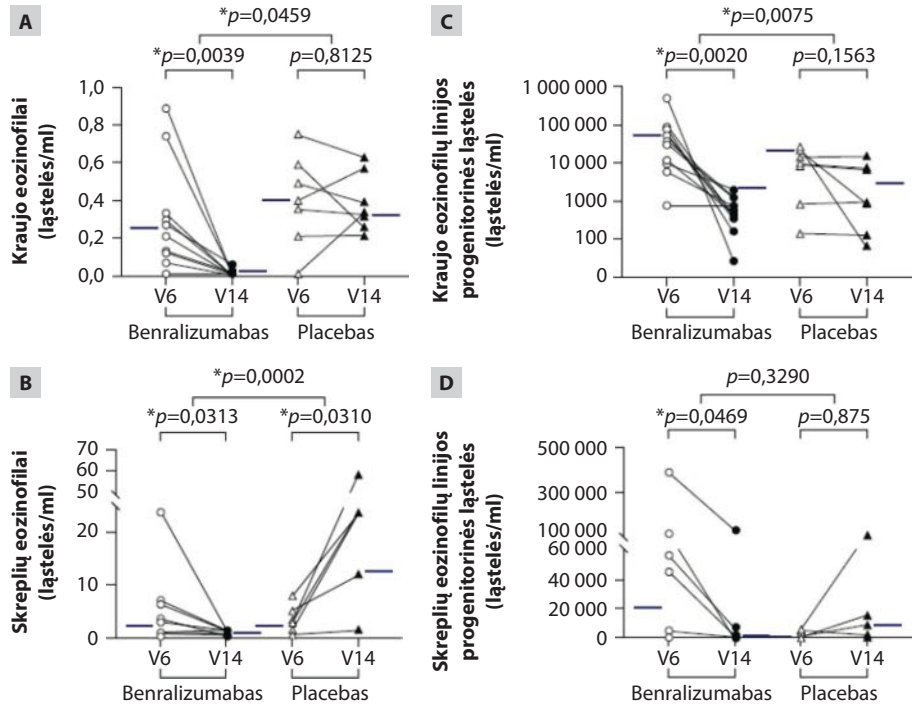
Benralizumabas neturėjo įtakos antikūnų atsakui į sezoninius viruso skiepus paaugliams ir jauno amžiaus suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia astma. Ir tai įrodyta klinikiniais tyrimais.

## BENRALIZUMABO SAUGUMO PROFILIS

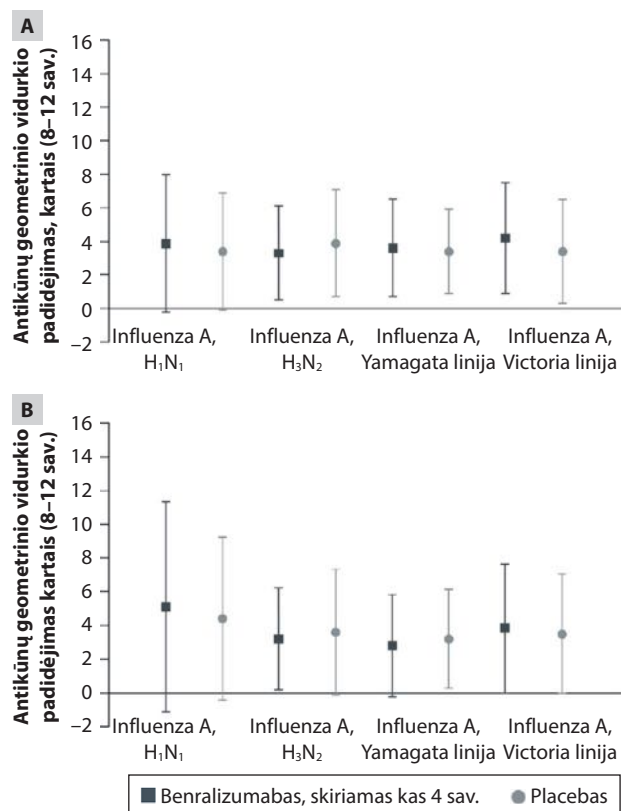
Benralizumabo saugumas vartoti įrodytas keletu didelės imties tyrimų metu.

Atliktas atsitiktinių imčių dvigubai aklas, paralelinių grupių, trečios fazės tęstinis tyrimas BORA [44] 447 centruose 24 šalyse. Į tyrimą įtraukti pacientai, kurie baigė dalyvavimą SIROCCO [8] arba CALIMA [9] tyrimuose bei toliau gydėsi benralizumabo injekcijomis po oda – 30 mg kas keturias arba kas aštuonias savaites. Minėtuose tyrimuose vartoję placebo pacientai atsitiktine tvarka specialios internetinės programos pagalba suskirstyti santykiu 1:1 į grupes: vieniems skirta vartoti benralizumabo 30 mg kas keturias arba kas aštuonias savaites (kai pirmos trys vaisto dozės suleistos kas keturias savaites). Suaugę tiriamieji gydyti 56 savaites, paaugliai (12–17 metų amžiaus) – 108 savaites. Pirminė vertinamoji baigtis buvo dviejų skirtingų benralizumabo dozavimo schemų saugumas ir toleravimas – vertinant iki 68 savaičių suaugusiems pacientams (įskaitant stebėsenos vizitus po gydymo) ir iki 56 savaičių paaugliams. Ši vertinamoji baigtis buvo įvertinta analizuojant visų pacientų, gydytų SIROCCO [8] ir CALIMA [9] tyrimuose ir gavusių nors vieną vaisto dozę BORA [44] tyrime, bet neįtrauktų į joki kitą tyrimą, duomenis.

Tyrimo dalyvavo 1926 pacientai, iš kurių SIROCCO arba CALIMA tyrimuose 633 buvo gydyti benralizumabu kas keturias savaites, o 639 – kas aštuonias savaites. Likę 654 pacientai minėtuose tyrimuose buvo vartoję placebo ir BORA tyrime atsitiktinai suskirstyti į benralizumabo, vartojamo kas keturias savaites (n=320), arba benralizumabo, vartojamo kas aštuo-



8 pav. Vartojant benralizumabo kiekį kraujyje (A) ir skrepliuose (B), pastebimas reikšmingas eozinofilų (Eos) sumažėjimas. Pastebėtas reikšmingas eozinofilų linijos progenitorinių ląstelių sumažėjimas, vartojant benralizumabą, kraujyje (C) ir skrepliuose (D) [31]



9 pav. Gripo atmainų antikūnų geometrinio vidurkio padidėjimas nuo aštuntos iki 12 savaitės (A) hemaglutinacijos slopinimui ir (B) mikroneutralizavimui (skiepų imunogeniškumo analizės rinkinys) [43] Duomenys pateikti parodant ir geometrinį standartinį nuokrypį



# Farmakoterapija

nias savaites (n=334), grupes. Į analizę įtraukti 1576 pacientai, iš jų 783 vartojo benralizumabą kas keturias savaites (265 naujai pradėti gydyti) ir 793 pacientai, kuriems buvo skirtas benralizumabas kas aštuonias savaites (281 naujai pradėti gydyti).

Visose grupėse dažniausi nepageidaujami poveikiai buvo virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija (14–16 proc.) ir astmos simptomų suintensyvėjimas (7–10 proc.). Dažniausiai pasitaikantys sunkūs nepageidaujami poveikiai buvo astmos paūmėjimas (3–4 proc.), pneumonija (iki 1 proc.) ir bakterinės infekcijos sukelta pneumonija (0–1 proc.). Pacientų, kuriems gydymo metu pasireiškė koks nors nepageidaujamas poveikis, bet koks sunkus nepageidaujamas poveikis, lėmęs gydymo nutraukimą BORA tyrimo metu, dalis buvo panaši tarp gydytų placebo ir benralizumabu (ir tarp skirtingų benralizumabo gydymo schemų).

Nauji piktybinių navikų atvejai nustatyti 12 tiriamųjų (1 proc.) iš 1576 pacientų (po keturis kiekvienoje grupėje [1–2 proc.], išskyrus tyrimo grupę, kuriai naujai skirtas benralizumabas kas aštuonias savaites ir jokių naujų piktybinių navikų tyrimo metu nenustatyta).

Pacientų, kuriems pasireiškė koks nors nepageidaujamas poveikis, dalis buvo panaši tarp SIROCCO arba CALIMA (71–75 proc. – tik benralizumabo grupė) ir BORA (65–71 proc.), taip pat pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujami poveikiai, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas (2 proc. SIROCCO ir CALIMA, palyginus su 2–3 proc. BORA tyrime).

Dviejų metų saugumo rezultatai parodė, kad, vartojant benralizumabą antrus metus, saugumo profilis išliko panašus. Naujų ilgalaikio eozinofilų sunaikinimo pasekmių neatsirado, o kitų nepageidaujamų poveikių, įskaitant oportunistines infekcijas, dažnis antraisiais metais buvo panašus.

## EOZINOFILŲ SUNAIKINIMO ĮTAKA TUMOROGENEZEI

Uždegimas gali būti naudingas atkuriant pažeistus audinius, tačiau lėtinis uždegimas yra susijęs su daugelio vėžio rūšių išsivystymu ir progresavimu [45]. Epidemiologinių ir klinikinių tyrimų duomenimis, ≥20 proc. visų vėžio atvejų prasideda kaip lėtinės uždegiminės ligos pasekmė [46, 47]. Įrodyta, kad nereguliuojamas augimo veiksnių ir deguonies rūšių susidarymas sukelia genetinius pokyčius ir lemia auglio vystymosi pradžią. Uždegiminiai tarpininkai (mediatoriai) taip pat turi įtaką naviko augimui, piktybinei konversijai ir metastazių plitimui, tiesiogiai veikdami vėžio ląsteles ir naviko mikroaplinką [45, 48].

Nustatyta, kad eozinofilai infiltruoja įvairius solidinius ir hematologinius navikus. Tačiau sudėtinga įvertinti prieštarinę eozinofilų priešvėžinį poveikį sergantiesiems vėžiu [48]. Pagrindinis kylantis klausimas,

ar eozinofilų nebuvimas keičia naviko progresavimo greitį. Ar eozinofilų infiltracija yra susijusi su palankia arba nepalankia prognoze, išlieka ginčytina. Panašu, kad tai priklauso nuo daugelio veiksnių, daugiausia nuo vėžio rūšies [49]. Atliekant tyrimus su tiesiosios žarnos / gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu [50, 51], burnos plokščiųjų ląstelių karcinoma [52], plaučių adenokarcinoma [54] ir nosiaryklės karcinoma [53], pastebėtas ryšys tarp eozinofilų infiltracijos ir ilgesnio išgyvenamumo. Panašūs rezultatai gauti ir sergantiesiems prostatos vėžiu [54]. Kai kuriems, bet ne visiems pacientams, sergantiems Hodžkino limfoma [55–57], išsėtine mieloma [58] arba gimdos kaklelio vėžiu, eozinofilų infiltracija siejama su bloga prognoze. Ryšys tarp ilgalaikio išgyvenimo ir mažo eozinofilų kiekio, sergantiesiems plaučių vėžiu, parodė, kad eozinofilai gali prisidėti prie plaučių tumorogenezės [59].

Atsižvelgiant į lėtinio uždegimo svarbą vystantis vėžiui, buvo ištirtas ryšys tarp uždegiminių ligų, tokių kaip astma, ir piktybinių navikų dažnio. Keletas tyrimų rado ryšį tarp astmos ir plaučių vėžio rizikos. Suomų [60] ir švedų [61] pacientams, sergantiems astma, nustatyta padidėjusi plaučių vėžio rizika. Moterų (atitinkamai – 1,66 ir 1,78) standartinis dažnio santykis yra šiek tiek didesnis nei vyrų (atitinkamai – 1,32 ir 1,51). 18 tyrimų, 1,6 milijono pacientų, sergančių astma, metaanalizė parodė reikšmingą ryšį tarp astmos ir didesnės bendrosios plaučių vėžio rizikos [62]. Koreliacijų tarp astmos ir plaučių vėžio vertinimą dažnai apsunkina tabako rūkymas. Vis dėlto plaučių vėžio rizika yra padidėjusi tiek rūkaliams (šansų santykis (ŠS) 1,35; 95 proc. pasikliautinis intervalas [PI] 1,15–1,59) [63], tiek nerūkantiems, tačiau sergantiems astma asmenims (ŠS 1,28; 95 proc. PI 1,10–1,50) [62].

Keli ikiklinikiniai tyrimai išnagrino galimus mechanizmus, siejančius eozinofilus su vėžiu, ypatingą dėmesį skirdami IL-5 [5]. Nors pradiniai tyrimai parodė, kad IL-5 nepakeitė plaučių naviko susidarymo, vėlesniuose pranešimuose pažymėta, kad IL-5 sustiprino adenokarcinomos sukeltą piktybinį pleuritą ir palengvino metastazavimą distalinėje plaučių mikroaplinkoje. IL-5 gali gaminti ir plaučiuose esantys eozinofilai [64]. Skiriant eozinofilų kiekį mažinančius vaistus, neaišku, ar galima pelių tyrimų rezultatus pritaikyti žmonėms, juolab, kad benralizumabas nesijungia su pelių IL-5Rα [5]. Benralizumabas prisijungia prie žmogaus ir tam tikros rūšies beždžionių eozinofilų IL-5Rα, o tai rodo, kad tai yra tinkamesnis modelis benralizumabo tyrimams [5]. Pakartotinių dozavimo tyrimų, atliktų iki 39 savaičių, su tam tikros rūšies beždžionėmis, metu nenustatyta jokių neigiamų organų svorio pokyčių, jokių histologinių duomenų, rodančių preneoplastinius pažeidimus [5].

Nėra įrodymų, kad gydymo, genetinių manipuliacijų arba patologinių procesų nulemtas nuolatinis mažas

eozinofilų kiekis arba jų nebuvimas padidintų piktybinių navikų dažnį. Kontroliuojamųjų astmos tyrimų metu, skiriant mepolizumabą arba reslizumabą iki vienerių metų trukmės, naujai atsirandančių piktybinių navikų dažnis buvo <1 proc. ir buvo panašus į placebo [65, 66]. Tęstinio tyrimo metu nustatytas piktybinių navikų dažnis, skiriant mepolizumabą, buvo šeši iš 347 atvejų (2 proc., kai stebėseną vykdyta iki 4,5 metų); 12 iš 1051 atvejų, skiriant reslizumabą (1,1 proc., kai stebėseną vykdyta iki dviejų metų gydymo trukmės [5]. Panašūs rezultatai užfiksuoti ir benralizumabą vienerius metus vartojantiems pacientams, atliekant ir 56 savaičių stebėsenos tyrimą (atitinkamai – 4/1663 [0,24 proc.] ir 12/1576 [0,8 proc.]) [5]. Nuo kontroliuojamo gydymo laikotarpio pradžios iki pratęsimo laikotarpio pabaigos (iki dviejų metų) pacientų, nuolat vartojusių benralizumabą, piktybinių navikų dažnis buvo 8/1030 (0,8 proc.).

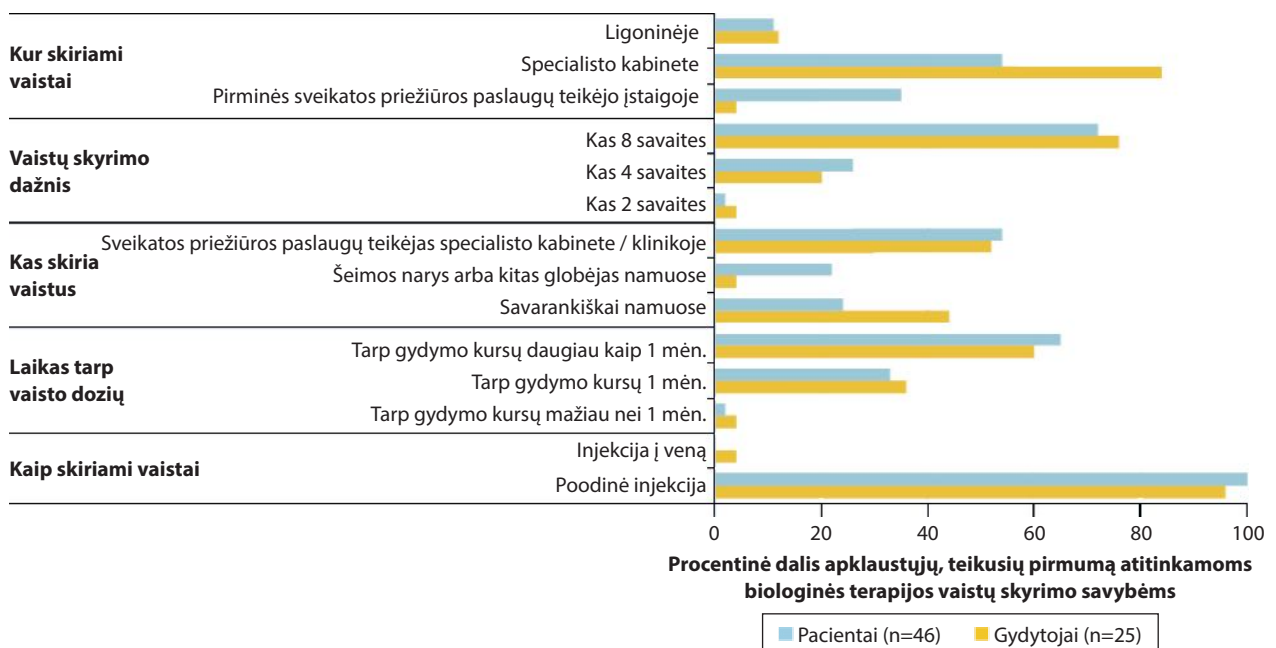
Navikų infiltracija eozinofilais yra dažna, deja, eozinofilų telkimosi priežastys ir pasekmės tumorogenezei nėra pakankamai ištirtos. Yra duomenų, kad su naviku susijusi eozinofilija gali būti epifenomenas, susijęs su eozinofilų išskiriamomis biologiškai aktyviomis medžiagomis arba naviko stadija [5]. Visų pirma, pacientams, kuriems stinga eozinofilų, dėl imunodeficito arba dėl imunoglobulino G sukkelto eozinofilų pirmtakų sunaikinimo, nėra jokių skiriamųjų nuokrypių, susijusių su eozinofilų kiekio sumažėjimu [5]. Prieš sukuriant biologinės terapijos vaistus, GGK, kurie taip pat naikina eozinofilus, buvo vartojami dešimtmečiais nesant duomenų apie didesnę piktybinių navikų dažnį [5].

Taigi, vertinant atliktus tyrimus, nepakanka duomenų teigti, kad gydymas slopinant IL-5 signalinį kelią (pvz., benralizumabu) didina tumorogenezės riziką.

## BENRALIZUMABO VARTOJIMO PATOGUMAS

Nepaisant geresnio biologinės terapijos vaistų, skirtų astmai gydyti, prienamumo, išlieka neaišku, kam pacientai ir gydytojai teikia pirmumą. Atliktas tyrimas [67], kurio tikslas buvo įvertinti biologinės terapijos vartojimo trūkumus ir privalumus. Tyrimo metu vykdytos apklausos ir pokalbiai telefonu su pacientais ir gydytojais iš Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV). Tyrimo dalyviai nurodė, kam skirtų pirmumą, o kur įžvelgia trūkumus, kliūtis. Tyrimo dalyviai įvertino, suskirstė ir nurodė prioritetų svarbą pagal skirtingus požymius, įskaitant: vartojimo būdą, skyrimo tvarką, dozavimo dažnį, injekcijų skaičių, poveikio pasireiškimo laiką. Taip pat buvo įvertintos ir kitos savybės, būdingos kiekvienai grupei.

Atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 47 pacientai ir 25 gydytojai. Kaip svarbiausius požymius pacientai nurodė gydymui tenkančias išlaidas, vaisto vartojimo būdą, laiką, kai pasireiškia vaisto veiksmingumas nuo jo vartojimo pradžios, skyrimo tvarką. Gydytojai svarbiausiais išskyrė vartojimo būdą, laiką iki gydomojo poveikio pasireiškimo nuo vaisto vartojimo pradžios, dozavimo dažnį ir kompensavimo tvarką / vaisto prienamumą (10 pav.). Abi grupės pirmumą teikė retesniai vaistų vartojimui / skyrimui (t. y. kas aštuonias savaites, palyginus su keturiais arba dviem savaitėmis) ( $p < 0,01$ ); taip pat poodinėms injekcijoms, palyginus su intraveninėmis ( $p < 0,0001$ ). Pagrindinės pacientų įvardytos problemos vartojant biologinius vaistus – vieta, kur juos susileisti, vartojimo režimas, kompensavimas / draudimo išmokos vaistui įsigyti, injekcijų skaičius ir vartojimo būdas. Gydytojai kaip pa-



10 pav. Biologinių vaistų savybėms teikiamas pirmumas [67]

# Farmakoterapija

grindines kliūtis, pradedant gydymą, įvardijo pacientų atitikimą gauti vaistą, pacientų įtikinimą, administravimo tvarką, vartojimo būdą, kainą ir administracinę našą; jau vartojant vaistus: veiksmingumas ir laikas, per kurį jis pasireiškia nuo vaisto vartojimo pradžios, vartojimo patogumas, kaina ir paciento atitiktis. Tiek pacientai, tiek gydytojai išreiškė pirmumą retesniai dozavimui, poodiniam vaisto skyrimo būdai, greitesnei vaisto veikimo pradžia. Pagrindinės kliūtys: tenkančios išlaidos / draudimo išmokos ir patogumas (10 pav.). Geresnis privalumų ir kylančių kliūčių supratimas gali būti naudingas palengvinant gydytojo ir paciento pokalbius siekiant individualizuoti astmos gydymą.

Benralizumabas pasižymi patogiu vartojimo būdu (po oda, užpildyto švirkštiklio forma sudaro galimybes pacientams vaistą susileisti patiems jiems patogiu laiku), yra kompensuojamasis vaistas, o pacientams labai svarbu – nereikia dažnai lankytis pas gydytoją, t. y. po keturių kursų užtenka apsilankyti tik kartą per aštuonias savaites.

## APIBENDRINIMAS

Biologinės terapijos benralizumabu veiksmingumas, gydant sunkią eozinofilinę astmą, įrodytas didelės imties tyrimuose. Efektyviai slopinant lėtinį eozinofilinį uždegimą (eozinofilai sunaikinami per 24 val.), pavyksta sumažinti arba išvengti astmos paūmėjimų, pagerėja plaučių funkcija (PEF pagerėja jau antrą gydymo dieną, TVBA poreikis žymiai sumažėja trečią gydymo dieną, reikšmingas FEV<sub>1</sub> pokytis nustatomas vos per savaitę, pagerėja astmos kontrolė, atsiranda galimybė sumažinti arba visiškai atsisakyti palaikomųjų GGK dozių, keičiasi gyvenimo kokybė. Žinant, kad eozinofilai yra imuninės ląstelės, atsiranda nerimas, bijant susilpninti apsaugines organizmo savybes, paskatinti tumorogenezę. Tyrimais nustatyta, kad benralizumabas neturi įtakos antikūnų atsakui paaugliams ir jauno amžiaus suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia astma bei gydomiems benralizumabu. Kalbant apie tumorogenezę, nėra patikimų įrodymų, kad gydymo nulemtas nuolatinis mažas eozinofilų kiekis arba jų nebuvimas padidintų piktybinių navikų dažnį. Prieš sukuriant biologinės terapijos vaistus, GGK, kurie taip pat naikina eozinofilus, buvo vartojami dešimtmečiais, nesant duomenų apie didesnę piktybinių navikų dažnį.

LT-0791-08020-R&I

*Straipsnį remia UAB „AstraZeneca“*

## LITERATŪRA

1. **Global Asthma Network.** The global asthma report. 2020. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\\_20\\_06\\_04-1-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf). Accessed 31 Jul 2020.
2. **Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al.** International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014; 43(2):343–73.
3. **Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, et al.** Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy.* 2016; 9:1–12.
4. **Talini D, Novelli F, Bacci E, Bartoli M, Cianchetti S, Costa F, et al.** Sputum eosinophilia is a determinant of FEV1 decline in occupational asthma: results of an observational study. *BMJ Open.* 2015; 5(1):e005748.
5. **Jackson DJ, Korn S, Mathur SK, Barker P, Meka VG, Martin UJ, et al.** Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020; 43(5):409–25.
6. **Takatsu K.** Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2011; 87(8):463–85.
7. **Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al.** MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(6):1344–53.e2.
8. **Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SE, Barker P, et al.** Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388(10056):2115–27.
9. **FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al.** Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388(10056):2128–41.
10. **Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al.** Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med.* 2017; 376(25):2448–58.
11. **Abdala-Valencia H, Coden ME, Chiarella SE, Jacobsen EA, Bochner BS, Lee JJ, et al.** Shaping eosinophil identity in the tissue contexts of development, homeostasis, and disease. *J Leukoc Biol.* 2018; 104(1):95–108.
12. **Chusid MJ.** Eosinophils: friends or foes? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(5):1439–44.
13. **Domachowske JB, Dyer KB, Bonville CA, Rosenberg HF.** Recombinant human eosinophil-derived neurotoxin/RNase 2 functions as an effective antiviral agent against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1998; 177(6):1458–64.
14. **Drake MG, Bivins-Smith ER, Proskocil BJ, Nie Z, Scott GD, Lee JJ, et al.** Human and mouse eosinophils have antiviral activity against parainfluenza virus. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016; 55(3):387–94.
15. **Samarasinghe AE, Melo R, Duan S, LeMessurier KS, Liedmann S, Surman SL, et al.** Eosinophils promote antiviral immunity in mice infected with influenza A virus. *J Immunol.* 2017; 198(8):3214–26.
16. **Phipps S, Lam CE, Mahalingam S, Newhouse M, Ramirez R, Rosenberg HF, et al.** Eosinophils contribute to innate antiviral immunity and promote clearance of respiratory syncytial virus. *Blood.* 2007; 110(5):1578–86.
17. **Ochkur SI, Jacobsen EA, Protheroe CA, Biechle TL, Pero RS, McGarry MP, et al.** Coexpression of IL-5 and eotaxin-2 in mice created an eosinophil-dependent model of respiratory inflammation with characteristics of severe asthma. *J Immunol.* 2007; 178(12):7879–89.
18. **Domachowske JB, Dyer KD, Adams AG, Leto TL, Rosenberg HF.** Eosinophil cationic protein/RNase 3 is another RNase A-family ribonuclease with direct antiviral activity. *Nucleic Acids Res.* 1998; 26(14):3358–63.
19. **Harrison AM, Bonville CA, Rosenberg HF, Domachowske JB.** Respiratory syncytial virus-induced chemokine expression in the lower airways: eosinophil recruitment and degranulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(6):1918–24.
20. **Percopo CM, Dyer KD, Ochkur SI, Luo JL, Fischer ER, Lee JJ, et al.** Activated mouse eosinophils protect against lethal respiratory virus infection. *Blood.* 2014; 123(5):743–52.
21. **Ravin KA, Loy M.** The eosinophil in infection. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 50(2):214–27.
22. **Svensson L, Wenneras C.** Human eosinophils selectively recognize and become activated by bacteria belonging to different taxonomic groups. *Microbes Infect.* 2005; 7(4):720–8.
23. **Davido B, Makhoulouf S, Matt M, Calin R, Senard O, Perronne C, et al.** Changes in eosinophil count during bacterial infection:

- revisiting an old marker to assess the efficacy of antimicrobial therapy. *Int J Infect Dis*. 2017; 61:62–6.
24. **Shaaban H, Daniel S, Sison R, Slim J, Perez G.** Eosinopenia: is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital? *J Crit Care*. 2010; 25(4):570–5.
  25. **Huang L, Appleton JA.** Eosinophils in helminth infection: defenders and dupes. *Trends Parasitol*. 2016; 32(10):798–807.
  26. **Fabre V, Beiting DP, Bliss SK, Gebreselassie NG, Gagliardo LF, Lee NA, et al.** Eosinophil deficiency compromises parasite survival in chronic nematode infection. *J Immunol*. 2009; 182(3):1577–83.
  27. **Babayan SA, Read AF, Lawrence RA, Bain O, Allen JE.** Filarial parasites develop faster and reproduce earlier in response to host immune effectors that determine filarial life expectancy. *PLoS Biol*. 2010; 8(10):e1000525.
  28. **Jesenak M, Schwarze J.** Lung eosinophils-A novel “virus sink” that is defective in asthma? *Allergy*. 2019; 74(10):1832–4.
  29. **Ravanetti L, Dijkhuis A, Sabogal Piñeros YS, Bal SM, Dierdorp BS, Dekker T, et al.** An early innate response underlies severe influenza-induced exacerbations of asthma in a novel steroid-insensitive and anti-IL-5-responsive mouse model. *Allergy*. 2016; 72(5):737–53.
  30. **Sabogal Piñeros YS, Bal SM, Dijkhuis A, Dijkhuis A, Majoor CJ, Dierdorp BS, et al.** Eosinophils capture viruses, a capacity that is defective in asthma. *Allergy*. 2019; 74(10):1898–909.
  31. **Sehmi R, Lim HF, Mukherjee M, Huang C, Radford K, Newbold P, et al.** Benralizumab attenuates airway eosinophilia in prednisone-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(4):1529–32.e8.
  32. **Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, Xiao X, Birrell MA, Pirottin D, et al.** Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest*. 2016; 126(9):3279–95.
  33. **Qiu Y, Nguyen KD, Odegaard JI, Cui X, Tian X, Locksley RM, et al.** Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell*. 2014; 157(6):1292–308.
  34. **Jung Y, Wen T, Mingler MK, Caldwell JM, Wang YH, Chaplin DD, et al.** IL-1beta in eosinophil-mediated small intestinal homeostasis and IgA production. *Mucosal Immunol*. 2015; 8(4):930–42.
  35. **Marichal T, Mesnil C, Bureau F.** Homeostatic eosinophils: characteristics and functions. *Front Med*. 2017; 4:101.
  36. **Sehmi R, Smith SG, Kjarsgaard M, Radford K, Boulet LP, Lemiere C, et al.** Role of local eosinophilopoietic processes in the development of airway eosinophilia in prednisone-dependent severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46(6):793–802.
  37. **Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, Huang C, Oliveria JP, O’Byrne PM, et al.** Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(1):75–86.e8.
  38. **Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K.** Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med*. 2016; 111:21–9.
  39. **Juhn YJ.** Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): is asthma more than a chronic airway disease? *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(2):247–57.
  40. **Yang M, Zhang Y, Chen H, Lin J, Zeng J, Xu Z.** Inhaled corticosteroids and risk of upper respiratory tract infection in patients with asthma: a meta-analysis. *Infection*. 2019; 47(3):377–85.
  41. **Pesek R, Lockey R.** Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy*. 2011; 66(1):25–31.
  42. **Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, El Ferkh K, von Wissmann B, McMenemy J, et al.** Effectiveness of influenza vaccines in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(8):1388–95.
  43. **Zeitlin PL, Leong M, Cole J, Mallory RM, Shih VH, Olsson RF, et al.** Benralizumab does not impair antibody response to seasonal influenza vaccination in adolescent and young adult patients with moderate to severe asthma: results from the Phase IIIb ALIZE trial. *J Asthma Allergy*. 2018; 11:181–92.
  44. **Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al.** Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(1):46–59.
  45. **Liu J, Lin PC, Zhou BP.** Inflammation fuels tumor progress and metastasis. *Curr Pharm Des*. 2015; 21(21):3032–40.
  46. **Coussens LM, Werb Z.** Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420(6917):860–7.
  47. **Todoric J, Antonucci L, Karin M.** Targeting inflammation in cancer prevention and therapy. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016; 9(12):895–905.
  48. **Reichman H, Karo-Atar D, Munitz A.** Emerging roles for eosinophils in the tumor microenvironment. *Trends Cancer*. 2016; 2(11):664–75.
  49. **Sakkal S, Miller S, Apostolopoulos V, Nurgali K.** Eosinophils in cancer: favourable or unfavourable? *Curr Med Chem*. 2016; 23(7):650–66.
  50. **Fisher ER, Paik SM, Rockette H, Jones J, Caplan R, Fisher B.** Prognostic significance of eosinophils and mast cells in rectal cancer: findings from the National surgical adjuvant breast and bowel project (protocol R-01). *Hum Pathol*. 1989; 20(2):159–63.
  51. **Nielsen HJ, Hansen U, Christensen IJ, Reimert CM, Brunner N, Moesgaard F.** Independent prognostic value of eosinophil and mast cell infiltration in colorectal cancer tissue. *J Pathol*. 1999; 189(4):487–95.
  52. **Jain M, Kasetty S, Sudheendra US, Tijare M, Khan S, Desai A.** Assessment of tissue eosinophilia as a prognosticator in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma-an image analysis study. *Patholog Res Int*. 2014; 2014:507512.
  53. **Fujii M, Yamashita T, Ishiguro R, Tashiro M, Kameyama K.** Significance of epidermal growth factor receptor and tumor associated tissue eosinophilia in the prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2002; 29(2):175–81.
  54. **McNeel DG, Gardner TA, Higano CS, Kantoff PW, Small EJ, Wener MH, et al.** A transient increase in eosinophils is associated with prolonged survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer who receive sipuleucel-T. *Cancer Immunol Res*. 2014; 2(10):988–99.
  55. **Molin D.** Bystander cells and prognosis in Hodgkin lymphoma. Review based on a doctoral thesis. *Ups J Med Sci*. 2004; 109(3):179–228.
  56. **Samoszuk M.** Eosinophils and human cancer. *Histol Histopathol*. 1997; 12(3):807–12.
  57. **Keresztes K, Szollosi Z, Simon Z, Tarkanyi I, Nemes Z, Illes A.** Retrospective analysis of the prognostic role of tissue eosinophil and mast cells in Hodgkin’s lymphoma. *Pathol Oncol Res*. 2007; 13(3):237–42.
  58. **Wong TW, Kita H, Hanson CA, Walters DK, Arendt BK, Jelinek DF.** Induction of malignant plasma cell proliferation by eosinophils. *PLoS One*. 2013; 8(7):e70554.
  59. **Varricchi G, Galdiero MR, Loffredo S, Lucarini V, Marone G, Mattei F, et al.** Eosinophils: the unsung heroes in cancer? *Oncoimmunology*. 2018; 7(2):e1393134.
  60. **Vesterinen E, Pukkala E, Timonen T, Aromaa A.** Cancer incidence among 78,000 asthmatic patients. *Int J Epidemiol*. 1993; 22(6):976–82.
  61. **Boffetta P, Ye W, Boman G, Nyrén O.** Lung cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for asthma in Sweden. *Eur Respir J*. 2002; 19(1):127–33.
  62. **Qu YL, Liu J, Zhang LX, Wu CM, Chu AJ, Wen BL, et al.** Asthma and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(7):11614–20.
  63. **Gonzalez-Perez A, Fernandez-Vidaurre C, Rueda A, Rivero E, Garcia Rodriguez LA.** Cancer incidence in a general population of asthma patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006; 15(2):131–8.
  64. **Ikutani M, Yanagibashi T, Ogasawara M, Tsuneyama K, Yamamoto S, Hattori Y, et al.** Identification of innate IL-5-producing cells and their role in lung eosinophil regulation and antitumor immunity. *J Immunol*. 2012; 188(2):703–13.
  65. **Food Drug Administration Center for Drugs Evaluation Research.** Mepolizumab (Nucala) medical review. Biologics license application (BLA). Review completion date: June 30, 2015. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/125526Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125526Orig1s000MedR.pdf). Accessed 9 Jan 2020.
  66. **Food Drug Administration Center for Drugs Evaluation Research.** Reslizumab (Cinqair) medical review. Biologics license application (BLA). Review date: March 14, 2016.
  67. **Gelhorn HL, Balantac Z, Ambrose CS, Chung YN, Stone B.** Patient and physician preferences for attributes of biologic medications for severe asthma. *Patient Prefer Adherence*. 2019; 13:1253–68.