

Benralizumabo veiksmingumas gydant sunkia eozinofiline astma sergančius pacientus. BREEZE tyrimo Lietuvos duomenys

EFFECTIVENESS OF BENRALIZUMAB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA. LITHUANIAN DATA FROM THE BREEZE STUDY

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS¹, KRISTINA BIEKŠIENĖ¹, MARIUS ZOLUBAS², JOLITA PALAČIONYTĖ¹, OLGA MERKUTOVA-PETROŠIENĖ², VYTIS ČIŽINAUSKAS³, VIRGINIJA ŠILEIKIENĖ⁴

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²Respublikinė Klaipėdos ligoninė; ³„AstraZeneca“,

⁴VU MF Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Retrospektyvusis benralizumabo tyrimas BREEZE, skirtas apibūdinti pacientų savybes, gydymo būdus ir rezultatus klinikinėje praktikoje Vidurio Rytų Europos ir Baltijos šalyse, yra tarptautinės programos XALOC dalis. Daugiacentrių Lietuvos klinikinės praktikos tyrimų duomenų, gydant sergančiuosius sunkia eozinofiline astma benralizumabu, nėra. **Tikslas.** Įvertinti benralizumabo veiksmingumą klinikinėje praktikoje, gydant sunkia eozinofiline astma sergančius pacientus Lietuvoje. **Tyrimo metodai.** Šiame tyrime aprašomi Lietuvos pacientų, dalyvavusių BREEZE tyrime, duomenys. Į tyrimą įtraukti suaugę pacientai, sergantys sunkia eozinofiline astma. Pacientų duomenys rinkti iki 56 sav. nuo gydymo pradžios. **Rezultatai.** Į tyrimą įtraukti 49 pacientai, iš jų 33 (69 proc.) buvo moterys. Vidutinis pacientų amžius, pradėjus skirti benralizumabą, buvo 59,5 metų. Tyrimo pradžioje eozinofilų kiekio kraujyje mediana buvo $0,5 \times 10^9/l$ (60 proc. pacientų nustatyta $0,4 \times 10^9/l$ ir daugiau), o vidutinis forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę – 1,79 l. Pradėjus gydymą benralizumabu, geriamuosius gliukokortikoidus (GGK) nuolat vartojo aštuoni pacientai (16,3 proc.), o vidutinė prednizolono ekvivalento paros dozė buvo 10,4 mg. Pradinis vidutinis metinis astmos paūmėjimų dažnis buvo 2,79 (95 proc. pasikiautinis intervalas (PI) – 2,34–3,31). Vidutinis metinis paūmėjimų dažnis 16 ir 48 gydymo benralizumabu savaitę atitinkamai sumažėjo iki 0,31 (95 proc. PI – 0,11–0,66) ir 0,27 (95 proc. PI – 0,12–0,56). 56 gydymo savaitę GGK nebevartojo 87,5 proc. (n = 7) pacientų, vartojusių GGK tyrimo pradžioje. **Išvados.** Lietuvos klinikinėje praktikoje sunkia eozinofiline astma sergantiems pacientams skiriamas benralizumabas yra veiksmingas: metinis astmos paūmėjimų dažnis suretėjo 90 proc., o 87,5 proc. pacientų, anksčiau vartojusių GGK, nutraukė jų vartojimą.

Reikšminiai žodžiai: sunki eozinofilinė astma, benralizumabas, paūmėjimai, geriamųjų gliukokortikoidų vartojimas.

Summary. The BREEZE study, a retrospective study of benralizumab to characterize patient characteristics, treatment modalities and outcomes in clinical practice, Central Eastern Europe and the Baltic States, is part of the international program XALOC. There is no research data on multicenter Lithuanian clinical practice in the treatment of patients with severe eosinophilic asthma with benralizumab. **Aim.** To assess the effectiveness of benralizumab in clinical practice, treating patients with severe eosinophilic asthma in Lithuania. **Methods.** This study describes the data of Lithuanian patients who participated in the BREEZE study. The study included adult patients with severe eosinophilic asthma. Patients data were collected up to 56 weeks, since the start of treatment. **Results.** 49 patients were included in the study, of which 33 (69%) were women. The mean age of patients at the start of benralizumab was 59.5 years. At the beginning of the study, the median blood eosinophil level was $0.5 \times 10^9/L$ (60% of patients were found to be $0.4 \times 10^9/L$ and more), and the mean of forced expiratory volume in the first second was 1.79 L. Eight patients (16.3%) continued to use oral corticosteroids (OCS) at the start of benralizumab treatment, with a mean prednisolone equivalent daily dose of 10.4 mg. Baseline mean annual asthma exacerbation rate was 2.79 (95% CI 2.34–3.31). The mean annualized exacerbation rate decreased to 0.31 (95% CI 0.11–0.66) and 0.27 (95% CI 0.12–0.56) at week 16 and week 48 of benralizumab treatment, respectively. At week 56, 87.5% of patients who used OCS at the beginning of the study were no longer using them. **Conclusions.** In clinical practice in Lithuania, benralizumab prescribed to patients with severe eosinophilic asthma is effective: the annualized exacerbation rate decreased by 90%, and 87.5% of patients who had previously taken OCS discontinued their use.

Keywords: severe eosinophilic asthma, benralizumab, exacerbations, oral corticosteroids.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1486>

Moksliniai darbai ir apžvalgos

IVADAS

Astma yra nevienalytė kvėpavimo takų liga, kuriai būdingi skirtingi uždegiminiai variantai. Eozinofilinis uždegimas pasireiškia daugiau nei 60 proc. sunkios astmos atvejų [1]. Neretai sunkia eozinofiline astma sergantiems pacientams būdinga nekontroliuojama astma, dažni paūmėjimai ir sutrikusi plaučių funkcija, kuri laipsniškai blogėja [2]. Daliai pacientų skiriami nuolatinio vartojimo geriamieji gliukokortikoidai (GGK), siekiant palengvinti astmos eigą, tačiau ilgalaikis jų vartojimas sukelia sunkias sisteminės nepageidaujamas reakcijas [3]. Vienas pagrindinių sunkios astmos gydymo tikslų – paūmėjimų retinimas ir GGK nutraukimas, neprarandant ligos kontrolės.

Sunkios eozinofilinės astmos patofiziologiją lemia eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas, kurį rodo eozinofilų kiekio kraujyje ir skrepliuose padidėjimas. Interleukinas 5 (IL-5) yra pagrindinis citokinas, atsakingas už eozinofilų aktyvumą, proliferaciją ir išgyvenimą. Eozinofilai yra svarbiausios efektorinės ląstelės, skatinančios kvėpavimo takų uždegimą, sukeliantį dažnus astmos paūmėjimus, sutrikusią plaučių funkciją ir astmos simptomus [4]. Benralizumabas yra IL-5 receptorių (IL-5R) monokloninis antikūnas, turintis papildomą proapoptotinę funkciją, įgytą dėl specifinio nuo antikūnų priklausomo ląstelių sukkelto citotoksiškumo [5]. Dėl to benralizumabas beveik visiškai išaikvoja daug IL-5R ekspresuojančių ląstelių, būtent eozinofilų ir bazofilų, bei sukelia greitą ir beveik visišką eozinofilų išnykimą kaulų čiulpuose, kraujyje ir kvėpavimo takų audiniuose [6].

Atsitiktinių imčių kontroliuojamuose tyrimuose SIROCCO [7] ir CALIMA [8], kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys nekontroliuojama sunkia eozinofiline astma, benralizumabas reikšmingai sumažino astmos paūmėjimus iki 51 proc. ir pagerino plaučių funkciją bei ligos kontrolę. ZONDA [9] ir PONENTE [10] tyrimai įrodė, kad benralizumabas gali sumažinti palaikomąjį GGK vartojimą pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma.

XALOC programa – tai tarptautinis, klinikinės praktikos tyrimas, į kurį kviečiami pacientai, sergantys sunkia eozinofiline astma ir vartojantys benralizumabą [11]. BREEZE tyrimas, sudėtinė XALOC dalis, yra stebėsenos, daugianacionalinis, daugiacentris kohortinis

tyrimas, vykdytas penkiose centrinės rytų Europos ir Baltijos regiono šalyse – Bulgarijoje, Čekijoje, Lietuvoje, Rumunijoje ir Vengrijoje. BREEZE tyrimo tikslas – aprašyti klinikinės charakteristikas, įvertinti gydymo rezultatus pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma, kuriems skirtas gydymas benralizumabu. Šiame straipsnyje pateikiami pacientų, sergančių sunkia eozinofiline astma ir gydytų benralizumabu, Lietuvos duomenys.

TYRIMO METODAI

BREEZE tyrimo planas pateikiamas 1 pav. Į tyrimą įtraukti suaugę pacientai, sergantys sunkia eozinofiline astma, kuriems skirta bent viena benralizumabo dozė ir kurie pasirašė informuotą sutikimą dalyvauti tyrime. Pacientų duomenys rinkti 12 mėn. iki pirmos benralizumabo injekcijos bei iki 56 gydymo benralizumabu savaitės. Pagrindiniai šio tyrimo duomenų rinkimo laikotarpiai:

- pradinis laikotarpis – 12 mėn. iki pirmosios benralizumabo injekcijos;
- gydymo pradžia – pirmos benralizumabo dozės skyrimo data;
- gydymo laikotarpis – stebėseną iki 56 sav. nuo gydymo pradžios.

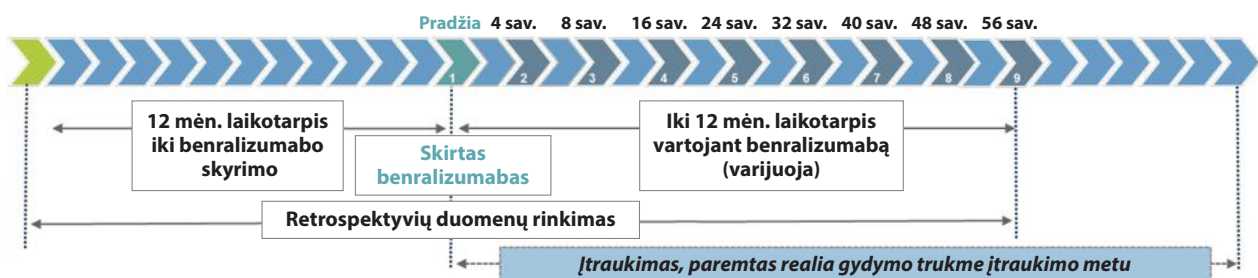
BREEZE tyrimas neturėjo formalios hipotezės. Vykdytas retrospektyvusis klinikinių duomenų rinkimas. Tyrimas vyko trijuose Lietuvos centruose: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikoje, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose ir Respublikinėje Klaipėdos ligoninėje.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. skirta bent viena benralizumabo injekcija;
2. ne mažiau nei 18 metų amžius, kai pradėtas vartoti benralizumabas;
3. pasirašyta informuoto sutikimo dalyvauti tyrime forma.

Pacientai nebuvo įtraukti į tyrimą, jei iki tol vartojo benralizumabą arba kitą biologinį vaistą astmai gydyti anksčiau vykusiame klinikiniame tyrime. Pacientai, kuriems anksčiau skirtas biologinis astmos gydymas klinikinėmis sąlygomis, buvo tinkami įtraukti į tyrimą, jei tenkinti visi kiti įtraukimo kriterijai.

Įtraukimo į tyrimą laikotarpis – nuo 2022 m. liepos 1 d. iki 2023 m. sausio 31 d. Bendras į BREEZE tyrimą



1 pav. BREEZE tyrimo planas

įtrauktų pacientų skaičius Lietuvoje siekė 50. Vienas pacientas buvo pašalintas iš tyrimo paaškęs, kad anksčiau dalyvavo biologinio vaisto astmai gydyti klinikiniam tyrimui. Taigi, iš viso į analizę buvo įtraukti 49 tiriamieji.

Tyrimui vykdyti kiekvienam centrui – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninei Kauno klinikoms, Vilniaus universiteto ligoninei Santaros klinikoms ir Respublikinei Klaipėdos ligoninei – 2022 m. liepos 1 d. išduoti atskiri Lietuvos bioetikos komiteto leidimai L-22-06/1, L-22-06/2 ir L-22-06/3.

STATISTINĖ DUOMENŲ ANALIZĖ

Jokių formalų hipotezių iš anksto nebuvo suformuluota, visos analizės yra aprašomojo pobūdžio. Normaliai pasiskirstę kintamieji apibendrinti pateikiant vidurkį, standartinį nuokrypį, mažiausią ir didžiausią reikšmes. Nenormaliai pasiskirstę kintamieji apibendrinti pateikiant medianą, tarpkvartilinį diapazoną, mažiausią ir didžiausią reikšmes. Dalis rezultatų pateikti kartu kaip vidurkis su standartiniu nuokrypiu ir kaip mediana su tarpkvartiliniu diapazonu. Kategoriniai kintamieji apibendrinti pateikiant dažnį ir proporcijas. Nebuvo atsižvelgta į trūkstamas reikšmes skaičiuojant procentus arba bet kokią kitą aprašomąjį vertinimą, t. y. analizėje pateikiami tik galiojantys dydžiai. Paūmėjimo dažnis ir 95 proc. pasikliautinieji intervalai (95 proc. PI) apskaičiuoti naudojant apibendrintą tiesinę regresiją su neigiamu binominiu pasiskirstymu. Šios analizės tikslais metinis paūmėjimų dažnis apibrėžiamas kaip bendras paūmėjimų skaičius, padaugintas iš 365,25 ir padalytas iš bendros stebėsenos trukmės imtyje (dienomis). Dėl mažos imties nebuvo sudaromi tiriamųjų pogrupiai.

REZULTATAI

Iš viso į analizę įtraukti 49 pacientai, iš kurių 69,4 proc. buvo moterys (1 lentelė). Vidutinis pacientų amžius, pradėjus vartoti benralizumabą, buvo 59,5 metų, o vidutinis amžius diagnozavus astmą – 41,7 metų. Vidutinė astmos trukmė iki benralizumabo skyrimo buvo 15 m. Dauguma pacientų (81,6 proc.) niekada nerūkė, 4,1 proc. tiriamųjų rūkė tyrimo metu, o 14,3 proc. – buvę rūkoriai. 89,8 proc. pacientų diagnozuota bent viena su astma susijusi gretutinė liga, 10,2 proc. nesirgo gretutinėmis ligomis. Dviem pacientams iki įtraukimo į tyrimą buvo skiriamas mepolizumabas astmai gydyti. Tyrimo laikotarpiu pacientai gavo 1–9 benralizumabo injekcijas, dauguma pacientų (61,2 proc.) – visos devynias dozes. Vidutiniškai tyrimo metu skirtos 7,7 benralizumabo dozės.

2 lentelėje pateikiami tiriamųjų klinikinių tyrimų duomenys prieš skiriant pirmą benralizumabo dozę. Tyrimo pradžioje eozinofilų kiekio kraujyje mediana buvo $0,5 \times 10^9/l$. Net 60 proc. pacientų nustatytas

1 lentelė. Pacientų demografinės charakteristikos

Charakteristikos	n = 49
Amžius, kai pradėtas benralizumabo skyrimas, metai, vidurkis (SN)	59,5 (10,7)
Amžius astmos diagnozės nustatymo metu, metai, vidurkis (SN)	41,7 (15)
Astmos trukmė iki benralizumabo skyrimo, metai, mediana (tarpkvartilinis diapazonas)	15 (6–30)
Lytis, n (proc.)	
• Moterys	34 (69,4)
• Vyrai	15 (30,6)
Kūno masės indeksas, kg/m ² ; vidurkis (SN)	29,3 (5,7)
Rūkymo istorija, n (proc.)	
• Rūko	2 (4,1)
• Rūkė	4 (14,3)
• Niekada nerūkė	40 (81,6)
Gretutinės ligos, n (proc.)	
• Lėtinis rinitas	14 (28,6)
• Nosies polipozė	16 (32,7)
• Bronchektazės	19 (38,8)
• Atopinis dermatitas	3 (6,0)
• Gastroezofaginis refliuksas	18 (36,7)

SN – standartinis nuokrypis.

2 lentelė. Pacientų klinikinių tyrimų charakteristikos

Rodiklis	n (proc.)	Dydis
Eozinofilų skaičius kraujyje, $\times 10^9/l$	45 (91,8)	
• Vidurkis (SN)		0,63 (0,59)
• Mediana (tarpkvartilinis diapazonas)		0,50 (0,20–0,80)
• < 0,15	4 (8,9)	
• Nuo 0,15 iki < 0,3	8 (17,8)	
• Nuo 0,3 iki < 0,4	6 (13,3)	
• \geq 0,4	27 (60,0)	
Bendras IgE, IU/ml	38 (77,6)	
• Vidurkis (SN)		491,3 (1091,3)
• Mediana (tarpkvartilinis diapazonas)		76,4 (28,3–312,1)
Fe _{NO} , ppb.	5 (10,2)	
• Vidurkis (SN)		65,0 (76,2)
• Mediana (tarpkvartilinis diapazonas)		21,0 (12–122)
FEV ₁ , l (iki benralizumabo skyrimo)	46 (93,9)	
• Vidurkis (SN)		1,77 (0,85)
• Mediana (tarpkvartilinis diapazonas)		1,57 (1,12–2,34)
FEV ₁ , l (paskiriant benralizumabą)	24 (49,0)	
• Vidurkis (SN)		1,79 (0,73)
• Mediana (tarpkvartilinis diapazonas)		1,69 (1,28–2,08)
AKT, balai	25 (51,0)	
• Vidurkis (SN)		11,72 (4,75)
• Mediana (tarpkvartilinis diapazonas)		12 (8–14)
• < 16	20 (80,0)	
• Nuo 16 iki < 20	2 (8,0)	
• \geq 20	3 (12,0)	

AKT – Astmos kontrolės testas; Fe_{NO} – iškvėpamo azoto oksido frakcija; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; IgE – imunoglobulinas E; l – litras; ppb. – dalelių milijardui; SN – standartinis nuokrypis.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

0,4 × 10⁹/l ir didesnis eozinofilų skaičius kraujyje (didžiausias – 0,8 × 10⁹/l). Dėl diagnostinės įrangos stygiaus išskvepiamo azoto oksido frakcija (angl. *fractional exhaled nitric oxide*, Fe_{NO}) išmatuota tik penkiems pacientams: dviem pacientams ji viršijo 50 ppb. (angl. *parts per billion*, dalelių milijardui), o trims – mažiau 25 ppb. Forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) pradinio tyrimo metu ir pradėjus gydymą benralizumabu nesiskyrė, atitinkamai – 1,77 l ir 1,79 l. Daugumai pacientų (80 proc.) astma buvo nekontroliuojama – astmos kontrolės testo (AKT) balų suma buvo mažesnė nei 16.

Pacientų vartojamų vaistų sąrašas iki gydymo benralizumabu pradžios pateikiamas 2 pav. Absoliuti dauguma pacientų (98 proc., n = 48) vartojo įkvepiamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo β₂ agonisto derinį: 13 (27,7 proc.) pacientų buvo skirta vidutinė IGK dozė, o 34 (72,3 proc.) – didelė dozė. Pradiniu laikotarpiu, t. y. 12 mėn. iki paskiriant pirmą benralizumabo dozę, GGK nuolat vartojo 13 pacientų. Pradėjus gydymą benralizumabu, tokių pacientų buvo aštuoni (16,3 proc.), o vidutinė prednizolono ekvivalento paros dozė – 10,4 mg. Pusė iš šių pacientų vartojo didesnę nei 5 mg/d. dozę.

Prieš pradėdant gydymą benralizumabu, bendras paūmėjimų dažnis siekė 2,79 k. per metus (95 proc. PI – 2,34–3,31). Po 16 ir 48 gydymo savaičių benralizumabu paūmėjimų dažnis suretėjo iki 0,31 k. (95 proc. PI – 0,11–0,66) ir 0,27 k. (95 proc. PI – 0,12–0,56), arba, atitinkamai, 89 ir 90 proc. (3 pav.). Panaši tendencija stebėta vertinant paūmėjimus, kuriems gydyti reikėjo sisteminių gliukokortikoidų. Pabrėžtina, kad pacientams, kurie pradėjo vartoti benralizumabą, nepasikartojė astmos paūmėjimai, dėl kurių reikėtų hospitalizacijos, nors iki benralizumabo skyrimo tokių paūmėjimų dažnis siekė 0,45 k. per metus.

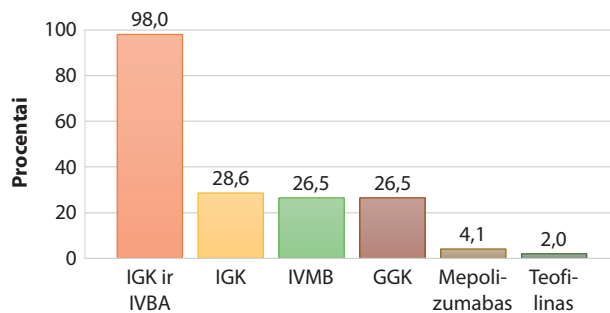
Gydymo benralizumabu laikotarpiu pacientų, vartojančių GGK, skaičius 56 gydymo savaitę sumažėjo iki vieno paciento (4 pav.). Tokių pacientų, pradėjus gydymą benralizumabu, buvo aštuoni. Taigi, nuo gydymo benralizumabu pradžios pacientų, nuolat vartojančių GGK, sumažėjo 87,5 proc.

REZULTATŲ APTARIMAS

Straipsnio autorių žiniomis, tai pirmasis Lietuvoje vykdytas daugiacentris klinikinės praktikos tyrimas, kuriame vertintas benralizumabo veiksmingumas gydant sunkia eozinofiline astma sergančius pacientus. Tyrimas parodė, kad klinikinėje praktikoje benralizumabas yra taip pat veiksmingas, kaip ir atsitiktinių imčių tyrimuose: jis sumažino paūmėjimų dažnį bei GGK vartojančių pacientų

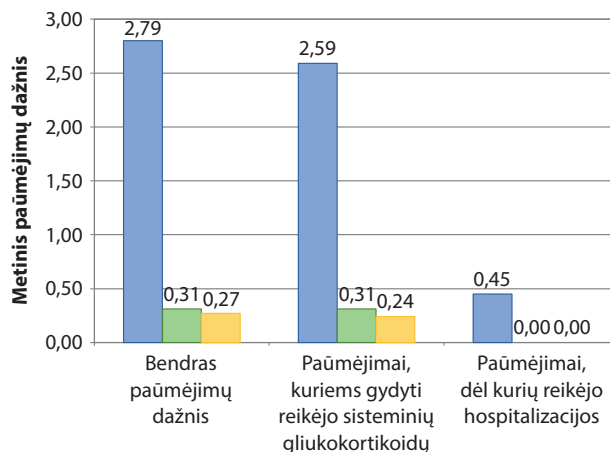
skaičių. Lietuvos pacientų, gydytų benralizumabu, metinis astmos paūmėjimų dažnis suretėjo 90 proc., o 87,5 proc. pacientų, anksčiau vartojusių GGK, nutraukė jų vartojimą.

Benralizumabo klinikinis veiksmingumas siejamas su veiksmingu IL-5 signalinio kelio slopinimu, nulemiančiu eozinofilų brendimą, aktyvavimą ir išgyvenimą. Benralizumabas sukelia eozinofilų apoptozę nuo

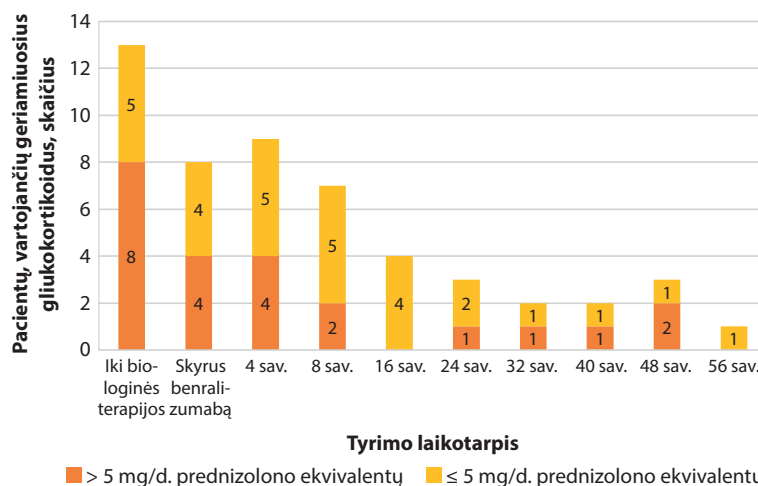


2 pav. Vartoti vaistai prieš paskiriant benralizumabą

GGK – geriamasis gliukokortikoidas; IGK – įkvepiamasis gliukokortikoidas; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistas; IVMB – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius.



3 pav. Metinis astmos paūmėjimų dažnis pradėjus gydyti benralizumabu



4 pav. Geriamųjų gliukokortikoidų vartojimas tyrimo laikotarpiu

antikūnų priklausomu ląstelių sukeltu citotoksiškumu, dėl kurio greitai ir visiškai arba beveik visiškai kraujyje išnyksta eozinofilai [12], taip pat žymiai sumažėja eozinofilų skaičius astma sergančių pacientų kvėpavimo takuose ir skrepliuose [13]. Gydytas anti-IL-5 monokloniniu antikūnu mepolizumabu sukelia mažesnę eozinofilų skaičiaus sumažėjimą [12]. Vis dėlto, visiško klinikinio poveikio, skiriant benralizumabą, tikėtis sudėtinga, nes yra ir kitų, ne tik su IL-5 signaliniu keliu susijusių eozinofilus veikiančių mechanizmų, pvz., IL-3 ir granulocitų-makrofažų kolonijas stimuliuojantis veiksnys, kurie iš dalies lemia kvėpavimo takų eozinofilų išlikimą ir jų degranuliaciją [6]. Be to, IL-13 signalinio kelio aktyvinimas skatina pagrindinį eozinofilų chemoatraktantą eotaksiną 3 [14], o eozinofilai yra IL-13 šaltinis, todėl tam tikrą benralizumabo veiksmingumą gali nulemti tiesioginis arba netiesioginis IL-13 sumažėjimas kvėpavimo takuose po eozinofilų išekvojimo [15].

Tyrimo metu nustatyta, kad benralizumabas veiksmingai sumažina astmos paūmėjimų dažnį sergantiesiems sunkia eozinofiline astma – vidutinis metinis astmos paūmėjimų dažnis sumažėjo nuo 2,79 iki 0,31 ir 0,27 karto (atitinkamai – 16 ir 48 gydymo savaitę). Panašūs rezultatai gauti kituose klinikinės praktikos tyrimuose. Italijoje vykdytame ANANKE tyrime, kuriame pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma, metinis paūmėjimų dažnis sumažėjo nuo 4,03 iki 0,27 ir net 81 proc. pacientų vienerių metų gydymo laikotarpiu nepatyrė nė vieno paūmėjimo [16]. Benralizumabo veiksmingumas retinant astmos paūmėjimus vertintas ir daugiacentriame tyrime, vykdytame Japonijoje [17]. Prieš pradėdant gydymą benralizumabu, 77,8 proc. tiriamųjų per 12 mėn. laikotarpį buvo patyrę bent vieną astmos paūmėjimą. Pradėjus skirti benralizumabą, tokių liko tik 21,2 proc., t. y. 78,8 proc. pacientų, vienerius metus vartojusių benralizumabą, nepasireiškė nė vienas paūmėjimas. XALOC-1 tyrime bendras metinis astmos paūmėjimų skaičius sumažėjo 82,7 proc. [11]. Atsitiktinių imčių kontroliuojamajame tyrimo CALIMA papildomoje analizėje nustatyta, kad pacientų, kurių eozinofilų skaičius kraujyje buvo arba viršijo $0,15 \times 10^9/l$, metinis paūmėjimų dažnis sumažėjo nuo 2,7 karto iki 1,01 [18].

Pacientams, sergantiems sunkia astma, gana sudėtinga kasdien vartoti GGK, siekiant išvengti astmos kontrolės pablogėjimo. Be to, nuolatinis GGK vartojimas susijęs su daugeliu nepageidaujamų reakcijų, įskaitant osteoporozę, 2 tipo cukrinį diabetą, pneumoniją, kataraktą [19]. Klinikiniuose III fazės PONENTE ir ZONDA tyrimuose, kuriuose dalyvavo nuo GGK priklausomi pacientai, sergantys sunkia eozinofiline astma, visiškai nutraukti GGK vartojimą pavyko atitinkamai 63 proc. ir 52 proc. tiriamųjų,

gydytų benralizumabu [9, 10]. Klinikinės praktikos tyrime XALOC-1 iš 274 pacientų, vartojusių GGK, po 48 gydymo benralizumabu savaitės, 130 pacientų (47,4 proc.) pavyko nutraukti GGK vartojimą [11]. Anksčiau minėtame ANANKE tyrime 43,2 proc. pacientų pavyko per vienerius metus visiškai nutraukti GGK vartojimą [16], o Yamaguchi ir kt. (2024) tyrime tokių buvo 33,3 proc. [17]. Deja, visiškai nutraukti GGK dažnai nepavyksta ne tik dėl persistuojančio eozinofilinio kvėpavimo takų uždegimo, bet ir dėl antinksčių nepakankamumo. Straipsnyje aprašytame tyrime 56 gydymo benralizumabu savaitę GGK nebevartojo 87,5 proc. pacientų, kurie juos vartojo tyrimo pradžioje. Paminėtina, jog rezultatams įtakos galėjo turėti nedidelė tiriamųjų imtis – tik aštuoni pacientai vartojo GGK, kai buvo pradėta skirti benralizumabą.

BREEZE tyrimas Lietuvoje turėjo keletą trūkumų. Pirmiausia, analizė buvo aprašomojo pobūdžio ir jai pateikiamos tik galiojančios vertės be statistinio patikimumo vertinimo, nes tai buvo klinikinės praktikos tyrimas, nesiekiant griežtų atsitiktinių imčių tyrimų reikalavimų. Dėl dalies trūkstamų rezultatų nebuvo galima įvertinti benralizumabo veiksmingumo priklausomai nuo kai kurių klinikinių duomenų, pvz., eozinofilų skaičiaus kraujyje arba Fe_{NO}. Antra, tai nedidelės imties tyrimas – į analizę įtraukti 49 pacientai, todėl gautų duomenų netolygumas galėjo paveikti galutinius rezultatus. Be to, nedidelis tiriamųjų skaičius neleido papildomai grupuoti pacientų pagal atskirus klinikinius požymius.

IŠVADOS

Lietuvos klinikinėje praktikoje sunkia eozinofiline astma sergantiems pacientams skiriamas benralizumabas yra veiksmingas: metinis astmos paūmėjimų dažnis suretėjo 90 proc., o 87,5 proc. pacientų, anksčiau vartojusių GGK, nutraukė jų vartojimą.

Tyrimo rėmėjas: „AstraZeneca“

Padėka. Dėkojame Respublikės Klaipėdos ligoninės tyrėjoms Violetai Palaimienei, Agnei Ramonaitei ir Tatjanai Venckūnei, prisidėjusioms prie tyrimo organizavimo ir vykdymo.

Gauta 2024 08 12
Priimta 2024 08 19

LITERATŪRA

1. Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, Henket M, Manise M, Seidel L, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2014; 44:97–108.
2. Bakakos A, Loukides S, Bakakos P. Severe eosinophilic asthma. *J Clin Med*. 2019;8:1375.
3. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:110–6.e7.
4. Graff S, Bricmont N, Moermans C, Henket M, Paulus V, Guissard F, et al. Clinical and biological factors associated with irreversible airway obstruction in adult asthma. *Respir Med*. 2020; 175: 106202.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

5. **Dagher R, Kumar V, Copenhaver AM, Gallagher S, Ghaedi M, Boyd J, et al.** Novel mechanisms of action contributing to benralizumab's potent antieosinophilic activity. *Eur Respir J*. 2022;59:2004306.
6. **Matucci A, Maggi E, Vultaggio A.** Eosinophils, the IL-5/IL-5Ra axis, and the biologic effects of benralizumab in severe asthma. *Respir Med*. 2019;160:105819.
7. **Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al.** Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388: 2115–27.
8. **FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al.** Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388: 2128–41.
9. **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: 2448–58.
10. **Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J, et al.** Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med*. 2022; 10: 47–58.
11. **Jackson DJ, Pelaia G, Emmanuel B, Trung N, Tran TN, Cohen D, et al.** Benralizumab in severe eosinophilic asthma by previous biologic use and key clinical subgroups: real-world XALOC-1 programme. *Eur Respir J*. 2024; 64: 2301521.
12. **Moran AM, Ramakrishnan S, Borg CA, Connolly CM, Couillard S, Mwasuku CM, et al.** Blood eosinophil depletion with mepolizumab, benralizumab, and prednisolone in eosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(9):1314–6.
13. **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.
14. **Larose MC, Chakir J, Archambault AS, Joubert P, Provost V, Laviolette M, et al.** Correlation between CCL26 production by human bronchial epithelial cells and airway eosinophils: involvement in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):904–13.
15. **Hearn AP, Kavanagh J, d'Ancona G, Roxas C, Green L, Thomson L, et al.** The relationship between FeNO and effectiveness of mepolizumab and benralizumab in severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(5):2093–6.e1.
16. **Menzella F, Bargagli E, Aliani M, Bracciale P, Brussino L, Caiaffa MF, et al.** Characterization of Italian severe uncontrolled asthmatic patients key features when receiving benralizumab in a real-life setting: the observational retrospective ANANKE study. *Respir Res*. 2022;23(1):36.
17. **Yamaguchi M, Nishimura Y, Takumi Y, Hayashi N, Sakamoto K, Tohda Y.** Real-world safety and effectiveness of benralizumab in Japanese patients with severe asthma: a multicenter prospective observational study. *J Asthma Allergy*. 2024;17:45–60.
18. **Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P, Xu X.** The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(9):1605–13.
19. **Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerckhof M, Ling Zhi Jie J, et al.** Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy*. 2018;11:193–204.