

Mepolizumabo veiksmingumo vertinimas gydant sunkią nekontroliuojamą eozinofilinę astmą pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje: Kauno klinikų Sunkios astmos centro patirtis

ASSESSMENT OF MEPOLIZUMAB EFFICACY IN TREATMENT OF SEVERE, UNCONTROLLED EOSINOPHILIC ASTHMA ACCORDING TO THE BASELINE BLOOD EOSINOPHIL COUNT: EXPERIENCE OF KAUNO KLINIKOS SEVERE ASTHMA CENTRE

RŪTA KERYTĖ-LALIENĖ, KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Mepolizumabas – pridėtinis biologinis vaistas sunkiai nekontroliuojamai eozinofilinei astmai gydyti. Atsiktinių imčių tyrimai įrodė šio vaisto veiksmingumą, tačiau klinikinės praktikos tyrimų metu išlieka neatsakytų klausimų apie sunkios astmos (SA) natūralią eigą, predikcinius atsako į gydymą veiksnius. **Tyrimo tikslas.** Įvertinti pridėtinio astmos gydymo mepolizumabu veiksmingumą, priklausomai nuo pradinio eozinofilų kiekio kraujyje, gydant sunkia nekontroliuojama eozinofiline astma sergančius pacientus (Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikos) SA centro patirtis). **Tyrimo metodika.** Atlikta retrospektyvioji 34 pacientų, sergančių sunkia nekontroliuojama eozinofiline astma ir gydytų mepolizumabu, duomenų analizė. Tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje: 9 pacientai, kurių pradinis eozinofilų kiekis kraujyje – $\leq 0,30 \times 10^9/l$, ir 25 pacientai, kurių kraujo eozinofilų kiekis – $> 0,30 \times 10^9/l$. Gydymo mepolizumabu veiksmingumas vertintas pagal metinį ligos paūmėjimų skaičių, geriamųjų gliukokortikoidų (GKK) vartojimą, astmos kontrolės testo (AKT) balų ir plaučių funkcijos rodiklių kitimą po 4 ir 12 mėnesių nuo gydymo pradžios. **Rezultatai.** AKT balų skaičius po 4 mėn. gydymo mepolizumabu reikšmingai padidėjo abiejose grupėse ($\leq 0,30 \times 10^9/l$ eozinofilų skaičiaus grupėje $11,1 \pm 3,8$ vs $15,3 \pm 4,5$, $p=0,016$, esant kraujo eozinofilams $> 0,30 \times 10^9/l$ – $11,8 \pm 4,5$ vs $18,4 \pm 5,3$, $p=0,001$). Po 12 mėn. (palyginus su pradiniais duomenimis) taip pat reikšmingai padidėjo AKT balų skaičius (grupėje $\leq 0,30 \times 10^9/l$ $11,1 \pm 3,8$ vs $17,1 \pm 4,6$, $p=0,007$, grupėje $> 0,30 \times 10^9/l$ – $11,8 \pm 4,5$ vs $19,5 \pm 3,1$, $p=0,001$). GKK dozė reikšmingai sumažėjo po 4 mėn. ($16,0 \pm 10,2$ vs $5,5 \pm 9,3$ mg/d, $p=0,045$) ir po 12 mėn. ($16,0 \pm 10,2$ vs $0,5 \pm 1,6$ mg/d, $p=0,007$) toje grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $> 0,30 \times 10^9/l$. FEV₁ reikšmingas padidėjimas stebėtas tik po 12 mėn. gydymo mepolizumabu ($1,86 \pm 1,00$ vs $2,31 \pm 1,00$ l, $p=0,017$) toje grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $> 0,30 \times 10^9/l$. Metinis ligos paūmėjimų dažnis reikšmingai sumažėjo abiejose grupėse (grupėje $\leq 0,30 \times 10^9/l$ – $3,2 \pm 0,8$ vs $0,6 \pm 1,0$, $p=0,011$, grupėje $> 0,30 \times 10^9/l$ – $3,8 \pm 2,7$ vs $0,6 \pm 1,4$, $p=0,001$). **Išvados.** Kauno klinikų SA centro patirtis parodė, kad 12 mėn. gydant sunkią nekontroliuojamą eozinofilinę astmą mepolizumabu, reikšmingai pagerėja plaučių funkcija, sumažėja GKK dozė, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje yra didesnis nei $0,3 \times 10^9/l$. **Reikšminiai žodžiai:** sunki nekontroliuojama eozinofilinė astma, mepolizumabas, eozinofilai.

Summary. Mepolizumab is a biological agent for add-on maintenance therapy in treating severe eosinophilic asthma. Numerous randomized clinical trials demonstrated the efficacy of this drug. However, many questions remain unanswered, particularly regarding the natural course of severe asthma (SA) as well as the predictive factors of successful SA treatment.

Objective. Based on baseline blood eosinophil count evaluate the efficacy of mepolizumab as an add-on treatment for severe uncontrolled eosinophilic asthma (a study of the Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos SA Center). **Methods.** A retrospective data analysis of 34 patients with severe uncontrolled eosinophilic asthma treated with mepolizumab was performed. All subjects were divided into two groups based on baseline blood eosinophil count (9 patients with eosinophil count $\leq 0.30 \times 10^9/l$ and 25 patients with eosinophil count $> 0.30 \times 10^9/l$). The efficacy of mepolizumab was assessed by analyzing oral corticosteroid use (OCS), asthma control test (ACT), asthma exacerbation rate, and lung function parameters at 4 and 12 months after initiation of treatment. The data were also compared between the groups. **Results.** Treatment with mepolizumab improved asthma control yet after 4th month of treatment compared to the baseline in both groups (group $\leq 0.30 \times 10^9/l$ ACT score 11.1 ± 3.8 vs 15.3 ± 4.5 , $p=0.016$; group $> 0.30 \times 10^9/l$ 11.8 ± 4.5 vs 18.4 ± 5.3 , $p=0.001$). Asthma control remained improved after 12 months (comparing 12 months' data to the baseline ACT scores) in both groups too (group $\leq 0.30 \times 10^9/l$ 11.1 ± 3.8 vs 17.1 ± 4.6 , $p=0.007$; group $> 0.30 \times 10^9/l$ – 11.8 ± 4.5 vs 19.5 ± 3.1 , $p=0.001$). Moreover, this treatment enabled to decrease OCS dose

Moksliniai darbai ir apžvalgos

after 4th month (16.0±10.2 vs 5.5±9.3 mg/d, p=0.045) and 12th month (16.0±10.2 vs. 0.5±1.6 mg/d, p=0.007) for the patients with a higher baseline eosinophil count (>0.3×10⁹/l). The lung function also significantly improved after 12 months (FEV₁ 1.86±1.00 vs 2.31±1.00 l, p=0.017) for the patients with a higher baseline eosinophil count (>0.3×10⁹/l). Furthermore, reduced asthma exacerbation was also observed (group ≤0.30×10⁹/l 3.2±0.8 vs 0.6±1.0, p=0.011; group >0.30×10⁹/l – 3.8±2.7 vs 0.6±1.4, p=0.001) in both groups after one year. **Conclusions.** The experience of Kauno klinikos SA centre showed that 12-months severe uncontrolled eosinophilic asthma treatment with mepolizumab significantly improves lung function and decreases OCS dose for the patients with a higher baseline eosinophil count (>0.3×10⁹/l).

Keywords: severe uncontrolled eosinophilic asthma, mepolizumab, eosinophils.

IVADAS

Astma – viena iš dažniausių lėtinių ligų, kuria sergamumas palaipsniui didėja tiek Lietuvoje, tiek visame pasaulyje. 2018 m. statistikos duomenimis, sergančiųjų astma skaičius Lietuvoje siekė 55 679 (19,87 / 1000 gyventojų), o visame pasaulyje – 339 milijonus [1–2]. Nepaisant geros diagnostikos bei gydymo prieinamumo, astma, skirtingų literatūros šaltinių duomenimis, išlieka nekontroliuojama daugiau nei pusei sergančiųjų [3]. Didžioji dalis pacientų serga lengva arba vidutinio sunkumo astma, o apie 5–10 proc. pasireiškia sunki ligos forma [4], kurios gydymas yra didelė sveikatos priežiūros ekonominė ir socialinė problema [5].

Sunki astma (SA) yra įvairialypė liga, kuriai būdingi skirtingi fenotipai. Šiuo metu yra išskiriami penki pagrindiniai fenotipai: alerginė, nealerginė, vėlyvos pradžios, susijusi su nutukimu ir turinti stabilią bronchų obstrukciją [6]. Stebint skirtingą ligos eigą, patogenetinius mechanizmus, astma yra skirstoma į eozinofilinę (2-ojo tipo) ir neeozinofilinę (neutrofilinę, mišrią, paucigranulocitinę ir granulocitinę). Jei astma diagnozuojama vyresniame amžiuje, tuomet dažniausiai patogenetiškai vyrauja eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas (nealerginės kilmės), neretai kartu nustatomas ir lėtinis rinosinusitas arba nosies polipai [7]. Vėlyvos pradžios eozinofilinei astmai būdingi išreikšti ligos simptomai, dažni ir sunkūs paūmėjimai, nuolat prastėjanti gyvenimo kokybė, plaučių funkcija, rezistentiškumas gydymui gliukokortikoidais (GKK), struktūriniai kvėpavimo takų pokyčiai [8]. Tokia astma dažniausiai būna nekontroliuojama.

Sunkios nekontroliuojamos astmos gydymui yra skiriamas pridėtinis gydymas biologine terapija. Šiuo metu Lietuvoje SA gydymui gali būti skiriami tokie medikamentai: žmogui pritaikytas monokloninis antikūnas, kuris selektyviai jungiasi su žmogaus imunoglobulinu E (omalizumabas), žmogui pritaikytas monokloninis antikūnas, kuris slopina baltymo interleukino 5 (IL-5) veiklą (mepolizumabas) arba IL-5 receptorių veiklą (benralizumabas) [9].

Mepolizumabas – tai pirmasis biologinis vaistas, priklausantis IL-5 slopinančiųjų vaistų grupei, kuris skiriamas SA gydymui [10]. Šis vaistinis preparatas jungiasi prie žmogaus signalinio baltymo IL-5 – pagrindinio citokino, atsakingo už eozinofilų brendimą, augimą, diferenciaciją, aktyvumą, telkimąsi bei

gyvavimą. Mepolizumabas, prisijungdamas prie IL-5 ir neleisdamas jam prisijungti prie eozinofilų paviršiuje esančio receptorių komplekso, mažina eozinofilų koncentraciją kraujyje, skrepliuose ir audiniuose, taip slopindamas kvėpavimo takų uždegimą [10].

Prospektyviniai klinikiniai monokloninių antikūnų, slopinančių IL-5, tyrimai parodė, kad eozinofilų kiekio kraujyje įvertinimas prieš skiriant biologinę terapiją yra svarbus veiksnys, vertinant gydymo veiksmingumą [11–12], tačiau skiriant skirtingus vaistus, nustatomi ir skirtingi pradinio eozinofilų skaičiaus kraujyje intervalai, turintys prognostinę reikšmę [12–14]. Remiantis atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenimis, mažiausias pradinis eozinofilų kiekis kraujyje prieš skiriant mepolizumabą, kai stebimas kliniškinis gydymo efektas, yra ≥0,15×10⁹/l, tačiau kuo didesnis pradinis eozinofilų kiekis kraujyje, tuo gydymas veiksmingesnis [15–17].

SA populiacija įvairiose šalyse yra nevienalytė ir skiriasi klinikinėmis charakteristikomis, gydymo strategijomis bei atsaku į gydymą (pvz., skirtingas geriamųjų gliukokortikoidų (GKK) vartojimo dažnis, populiacijos amžius, indikacijos skirti biologinę terapiją). Europos respiratologų draugijos ir Amerikos krūtinės ląstos draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) / *American Thoracic Society*, ATS) SA diagnostikos ir gydymo gairės skirtingose šalyse siek tiek skiriasi bei yra pritaikytos ir modifikuotos [18].

Buvo atlikti didelės apimties atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai, kurie įrodė mepolizumabo veiksmingumą, gydant sunkią eozinofilinę nekontroliuojamą astmą, tačiau klinikinės praktikos tyrimų vis dar stinga. Taigi, šio tyrimo tikslas buvo įvertinti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikos) Sunkios astmos centro klinikinę patirtį, gydant sunkią eozinofilinę nekontroliuojamą astmą mepolizumabu bei nustatant jo veiksmingumą, priklausomai nuo pradinio eozinofilų kiekio kraujyje.

METODIKA

Atlikta retrospektyvioji pacientų, tirtų ir gydytų 2018 m. birželio 1 d.–2020 m. sausio 1 d. laikotarpiu Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Medicinos akademijos (MA) Pulmonologijos klinikoje, duomenų analizė. Tyrimui atlikti gautas LSMU Bioetikos centro pritarimas Nr. BEC-LSMU(R-35). Į tyrimą

buvo įtraukti visi pacientai, sulaukę 18 metų, sergantys sunkia nekontroliuojama eozinofiline astma (remiantis ERS/ATS gairėmis) ir kuriems paskirtas gydymas mepolizumabu (remiantis vaisto kompensavimo taisyklėmis ir SA gydymo rekomendacijomis Lietuvoje) Kauno klinikų Sunkios astmos centre. Tyrimas truko 12 mėnesių. Tyrimo dalyviai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje: $\leq 0,30 \times 10^9/l$ (apatinė riba $\geq 0,15 \times 10^9/l$) ir $> 0,30 \times 10^9/l$. Analizuoti sunkia nekontroliuojama eozinofiline astma sergančių bei mepolizumabu gydytų pacientų medicininės dokumentacijos duomenys: demografiniai tiriamųjų rodikliai (amžius, lytis), rūkymo įpročiai, eozinofilų kiekis kraujyje, astmos kontrolės testo (AKT) įvertinimas, ligos paūmėjimų skaičius per metus, vartojamų GKK dozės (mg/d) pokyčiai (vertinant tik tų pacientų, kurie vartojo GKK prieš gydymą), plaučių funkcijos rodikliai (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) ir forsuta gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*, FVC)).

Gydymo mepolizumabu veiksmingumas vertintas po 4 ir po 12 mėn. pagal GKK dozės pokyčius, AKT vertinimo rezultatus, plaučių funkcijos rodiklius (FEV₁), o metinis ligos paūmėjimų skaičius vertintas prieš paskiriant gydymą ir po metų.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant kompiuterinės programos statistikos paketą SPSS 24.0. Nagrinėjamų požymių pasiskirstymui pasirinktoje imtyje įvertinti taikyta aprašomoji duomenų statistika – absoliutūs (n) ir procentiniai (proc.) dažniai. Aprašant intervalų skalės kintamuosius, duomenys pateikti vidurkiu (m) ir standartiniu nuokrypiu (SN). Dviejų priklausomų imčių, kurių skirstinys netenkinio normalumo prielaidos, skirstiniai lyginti Vilksosono testu. Dviejų nepriklausomų imčių, kurių skirstinys netenkinio normalumo prielaidos, skirstiniai lyginti Mano-Vitnio testu. Požymių skirtumas tiriamųjų grupėse laikytas statistiškai reikšmingu, kai reikšmingumo lygmuo buvo $p < 0,05$.

REZULTATAI

Detalūs tirtų pacientų demografiniai ir klinikiniai rodikliai pateikiami 1 lentelėje.

Detalūs pacientų, suskirstytų į tiriamųjų grupes pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje prieš paskiriant mepolizumabą, demografiniai ir klinikiniai rodikliai pateikiami 2 lentelėje. Reikšmingų skirtumų tarp tirtų grupių (pradinis eozinofilų kiekis kraujyje $\leq 0,30 \times 10^9/l$ ir $> 0,30 \times 10^9/l$) nenustatyta, išskyrus eozinofilų kiekį kraujyje.

Įvertinus visus tiriamuosius, nustatyta, kad eozinofilų kiekis kraujyje, gydant mepolizumabu, reikšmingai sumažėjo, lyginant su pradiniu eozinofilų kiekiu kraujyje ($0,61 \pm 0,60 \times 10^9/l$): po 4 mėn. gydymo sumažėjo iki $0,19 \pm 0,48 \times 10^9/l$ ($p < 0,001$), po 12 mėn. – iki $0,12 \pm 0,17 \times 10^9/l$ ($p < 0,001$).

1 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai rodikliai

	Visi tyrimo dalyviai (n=34)
Amžius, metais (m±SN)	58,8±11,6
Vyrai / moterys, n (proc.)	12 (35,3) / 22 (64,7)
Rūkymas, n (proc.)	
Rūko	3 (8,8)
Nerūko	31 (91,2)
Astmos trukmė, metais	16,7±10,8
Alerginė eozinofilinė astma, n (proc.)	5 (14,7)
Nealerginė eozinofilinė astma, n (proc.)	29 (85,3)
GKK dozė, mg/d	13,3±10,3
n	15
Paūmėjimai, atvejų skaičiais	3,7±2,3
AKT, balais	11,6±4,3
FEV ₁ , l	1,88±0,9
FEV ₁ , proc. b.d.	64,1±23,4
FVC, l	2,80±0,9
FVC, proc. b.d.	80,0±20,2

Santrumpos: AKT – astmos kontrolės testas; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁); FVC – forsuta gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*); GKK – geriamieji gliukokortikoidai; m – vidurkis; n – atvejų skaičius; proc. b. d. – procentai būtinąjo dydžio; SN – standartinis nuokrypis.

2 lentelė. Tiriamųjų, suskirstytų į grupes pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje, klinikiniai rodikliai prieš paskiriant gydymą mepolizumabu

Rodikliai	Pacientų grupė, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje $\leq 0,30 \times 10^9/l$	Pacientų grupė, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje $> 0,30 \times 10^9/l$
Tiriamųjų skaičius, n (proc.)	9 (26,5 proc.)	25 (73,5 proc.)
Eozinofilų kiekis kraujyje, $\times 10^9/l$	0,21±0,09 *	0,83±0,80 *
GKK dozė, mg/d	8,0±9,0 mg/d	16,0±10,2
n	5	10
Paūmėjimų skaičius, n	3,2±0,8	3,8±2,7
AKT, balais	11,1±3,8	11,8±4,5
FEV ₁ , l	1,93±0,80	1,86±1,00
FEV ₁ , proc. b.d.	71,0±27,1	61,6±22,0
FVC, l	2,72±0,70	2,83±0,90
FVC, proc. b.d.	79,2±21,3	82,2±18,0

Santrumpos: AKT – astmos kontrolės testas; FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁); FVC – forsuta gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*); GKK – geriamieji gliukokortikoidai; m – vidurkis; n – atvejų skaičius; proc. b. d. – procentai būtinąjo dydžio; SN – standartinis nuokrypis.

* – $p < 0,05$.

Tiriamuosius suskirsčius į grupes pagal pradinį eozinofilų kiekį kraujyje ($\leq 0,30 \times 10^9/l$ ir $> 0,30 \times 10^9/l$), gauti tokie rezultatai: grupėje, kai eozinofilų kiekis $\leq 0,30 \times 10^9/l$ po 4 mėn. pridėtinio gydymo mepolizumabu, eozinofilų skaičius sumažėjo nuo $0,21 \pm 0,09 \times 10^9/l$

Moksliniai darbai ir apžvalgos

iki $0,09 \pm 0,13 \times 10^9/l$, $p=0,093$, o po 12 mėn. – nuo $0,21 \pm 0,09 \times 10^9/l$ iki $0,05 \pm 0,04 \times 10^9/l$, $p=0,087$, tačiau statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje $>0,30 \times 10^9/l$, gautas statistiškai reikšmingas eozinofilų kiekio sumažėjimas ir po 4 mėn. (nuo $0,83 \pm 0,80 \times 10^9/l$ iki $0,18 \pm 0,38 \times 10^9/l$, $p=0,002$), ir po 12 mėn. (nuo $0,83 \pm 0,80 \times 10^9/l$ iki $0,15 \pm 0,20 \times 10^9/l$, $p=0,002$) gydymo mepolizumabu.

Astmos kontrolė reikšmingai pagerėjo abiejose tirtų asmenų grupėse, vertinant tiek po 4, tiek po 12 mėn. gydymo mepolizumabu (1 pav.). Tyrimo metu pastebėta, kad astmos kontrolės pagerėjimas, vertinant AKT, nei po 4, nei po 12 mėn. gydymo mepolizumabu nepriklausė nuo pradinio eozinofilų skaičiaus kraujyje.

Abiejose tirtų asmenų grupėse reikšmingai sumažėjo astmos paūmėjimų skaičius per metus, skiriant pridėtinį gydymą mepolizumabu (lyginant su nustatyto paūmėjimų skaičiumi per metus, prieš paskiriant gydymą) (2 pav.).

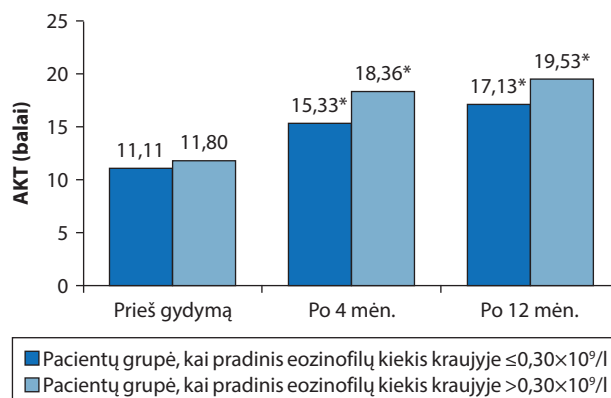
Vertinant plaučių funkcijos kitimą, skiriant papildomą gydymą mepolizumabu, nustatyta, kad FEV₁ po 4 mėn. biologinės terapijos skyrimo padidėjo abiejose tirtų asmenų grupėse, tačiau statistinis reikšmingumas nenustatytas. Tiriamųjų grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $\leq 0,30 \times 10^9/l$, FEV₁ padidėjo nuo $1,93 \pm 0,80$ l (68,2±27,1 proc.) iki $2,05 \pm 0,80$ l (71,0±24,2 proc.) ($p=0,889$ ir $p=0,779$); tiriamiesiems, kurių pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $>0,30 \times 10^9/l$ – nuo $1,86 \pm 1,00$ l (61,6±22,0 proc.) iki $2,15 \pm 0,80$ l (64,3±21,2 proc.) ($p=0,142$ ir $p=0,145$).

Taip pat nustatytas FEV₁ padidėjimas ir po 12 mėn. gydymo mepolizumabu, palyginus su pradiniu, tačiau statistiškai reikšmingas plaučių funkcijos pagerėjimas gautas tik tiems pacientams, kurių pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $>0,30 \times 10^9/l$ ($\leq 0,30 \times 10^9/l$ pradinio eozinofilų kiekio kraujyje grupėje FEV₁ padidėjo nuo $1,93 \pm 0,80$ l (68,2±27,1 proc.) iki $2,08 \pm 0,80$ l (74,0±24,7 proc.) ($p=0,446$ ir $p=0,779$), o grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje prieš paskiriant mepolizumabą buvo $>0,30 \times 10^9/l$, FEV₁ statistiškai reikšmingai padidėjo nuo $1,86 \pm 1,00$ l (61,6±22,0 proc.) iki $2,31 \pm 1,00$ l (74,4±25,4 proc.) ($p=0,01$ ir $p=0,036$).

3 paveiksle pateikiami duomenys rodo, kad palyginus FEV₁ pokyčius tarp abiejų tirtų asmenų grupių po 4 ir 12 mėn. gydymo mepolizumabu, plaučių funkcijos pagerėjimas buvo reikšmingai didesnis po 12 mėn. grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje $>0,30 \times 10^9/l$, palyginus su grupe, kai eozinofilų $\leq 0,30 \times 10^9/l$.

Gydant sunkią astmą, svarbus gydymo veiksmingumo vertinimas yra ir pagal GKK dozę (mg/d). Po 4 mėn. pridėtinio gydymo mepolizumabu GKK nebevirtojo 7 pacientai, po 12 mėn. – 5 pacientai, kiti 3 tiriamieji tęsė GKK.

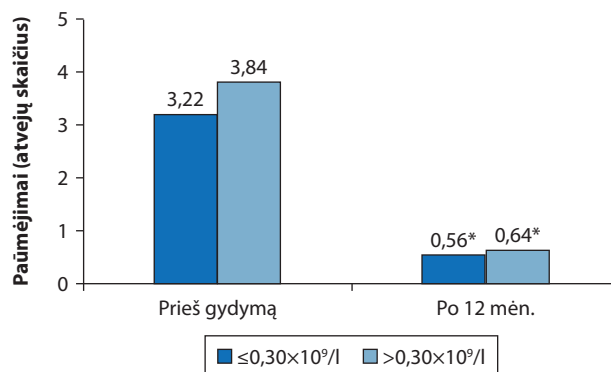
Abiejose tirtų asmenų grupėse, vertinant po 4



1 pav. Astmos simptomų kontrolė vertinta pagal AKT po 4 ir 12 mėn. gydymo mepolizumabu

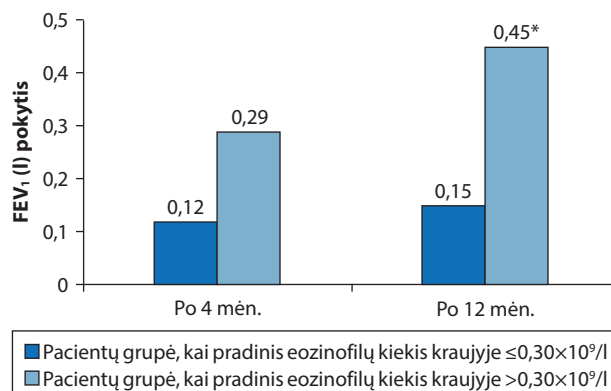
Santrumpos: AKT – astmos kontrolės testas.

* $p < 0,05$ AKT vertinimas grupėse, palyginus su pradiniu. Duomenys pateikiami nurodant vidurkį



2 pav. Astmos paūmėjimų dažnis po 12 mėn. gydymo mepolizumabu

* $p < 0,05$ paūmėjimų dažnis grupėse, palyginus su pradiniu. Duomenys pateikiami nurodant vidurkį



3 pav. FEV₁ (l) pokytis po 4 ir 12 mėn. gydymo mepolizumabu skirtingose tiriamųjų grupėse

Santrumpos: FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę.

* $p < 0,05$, lyginant FEV₁ kitimą nuo gydymo mepolizumabu pradžios ir praėjus 12 mėn. skiriamo gydymo. Duomenys pateikiami nurodant vidurkį

mėn. gydymo mepolizumabu, vartojamų GKK dozė mažėjo, palyginus su doze prieš gydymą, tačiau statistiškai reikšmingas GKK sumažėjimas gautas tik tiems pacientams, kurių pradinis eozinofilų kiekis buvo $>0,30 \times 10^9/l$ (grupėje, kai pradinis eozinofilų

kiekis kraujyje buvo $\leq 0,30 \times 10^9/l$, GKK dozė kito nuo $8,0 \pm 9,0$ mg/d iki $5,0 \pm 11,2$ mg/d ($p=0,715$), o grupėje, kai kraujo eozinofilų kiekis $> 0,30 \times 10^9/l$ – nuo $16,0 \pm 10,2$ mg/d iki $5,5 \pm 9,3$ mg/d ($p=0,045$).

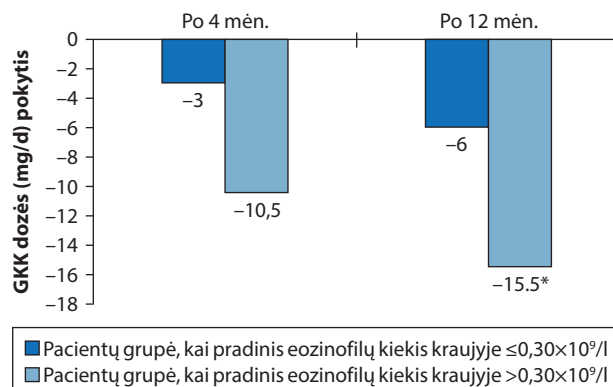
Vertinant pradines vartotas GKK dozes prieš paskiriant mepolizumą ir praėjus 12 mėn. gydymo biologine terapija, taip pat stebėtas dozės mažėjimas abiejose grupėse, tačiau statistiškai reikšmingas GKK sumažėjimas gautas tiems pacientams, kurių pradinis eozinofilų kiekis buvo $> 0,30 \times 10^9/l$ (grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $\leq 0,30 \times 10^9/l$, GKK dozė kito nuo $8,0 \pm 9,0$ mg/d iki $2,0 \pm 2,8$ mg/d ($p=0,258$), o grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $> 0,30 \times 10^9/l$ – nuo $16,0 \pm 10,2$ mg/d iki $0,5 \pm 1,6$ mg/d ($p=0,007$).

Palyginus GKK dozės pokyčius tarp abiejų tirtų asmenų grupių, suvartojamų GKK dozė po 12 mėn. gydymo mepolizumabu statistiškai reikšmingai sumažėjo tada, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje, prieš paskiriant mepolizumą, buvo $> 0,30 \times 10^9/l$, palyginus su grupe, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $\leq 0,30 \times 10^9/l$ (4 pav.).

DISKUSIJA

Šio Kauno klinikų SA centro klinikinės praktikos tyrimo metu nustatyta, kad tiems pacientams, kurių pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo didesnis ($> 0,30 \times 10^9/l$), po 4 ir 12 mėn. gydymo mepolizumabu reikšmingai sumažėjo GKK dozė, o po 12 mėn. statistiškai reikšmingai pagerėjo plaučių funkcija (vertinant pagal FEV_1). Taip pat tyrimo duomenimis nustatyta, kad gydant SA mepolizumabu reikšmingai sumažėjo ligos paūmėjimų dažnis per metus bei pagerėjo astmos kontrolė (tiek po 4 mėn., tiek po 12 mėn. gydymo mepolizumabu) nepriklausomai nuo pradinio eozinofilų kiekio kraujyje.

Vienas iš pagrindinių tikslų, gydant SA, yra sumažinti vartojamų GKK dozę. Atlikus tyrimą nustatyta, kad GKK dozė sumažėjo po 4 ir 12 mėn. gydymo mepolizumabu abiejose grupėse, tačiau reikšmingi pokyčiai nustatyti toje pacientų grupėje, kurios pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $> 0,30 \times 10^9/l$ (palyginus su $\leq 0,30 \times 10^9/l$). SIRIUS atsitiktinių imčių tyrimo metu nustatyta, kad GKK dozė sumažėjo tiems pacientams, kurių pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $\geq 0,15 - 0,30 \times 10^9/l$. Į tai turėtų būti atsižvelgiama parenkant tinkamą eozinofilų kiekio kraujyje slenkstį, kad kuo didesnė dalis pacientų gautų veiksmingą gydymą biologine terapija (tiek esant mažam, tiek dideliame eozinofilų kiekiui kraujyje). Skiriant vaistą tik esant didesniame eozinofilų kiekiui kraujyje prieš gydymą, dalis pacientų prarastų galimybę sumažinti GKK dozę, o tai yra aktualu gydant sunkią eozinofilinę astmą [16, 19]. Kitų klinikinės praktikos tyrimų, kaip ir šio tyrimo metu buvo nustatyta sumažėjusi GKK dozė skiriant



4 pav. Geriamųjų GKK dozės pokytis po 4 ir 12 mėn. gydymo mepolizumabu skirtingose tiriamųjų grupėse

Santrumpos: GKK – geriamieji gliukokortikoidai.

* $p < 0,05$ po 12 mėn. gydymo mepolizumabu palyginus tarp grupių. Duomenys pateikti nurodant vidurkį

mepolizumą bei esant ilgesniam gydymo laikotarpiui [20–21]. Mūsų atliktame tyrime reikšmingo GKK dozės sumažėjimo grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $\leq 0,30 \times 10^9/l$, negauta galbūt dėl mažo tiriamųjų skaičiaus.

Vertinant mepolizumabo veiksmingumą, atsitiktinių imčių tyrimų (DREAM/MENSA) metu reikšmingesnis plaučių funkcijos pagerėjimas nustatytas esant didesniame pradiniam eozinofilų kiekiui kraujyje ($\geq 0,30 \times 10^9/l$ arba $\geq 0,50 \times 10^9/l$), tačiau efektas buvo gautas esant ir nedideliame pradiniam eozinofilų kiekiui kraujyje ($\geq 0,15 \times 10^9/l$) [16–17]. Šio tyrimo metu buvo gauti tokie rezultatai – plaučių funkcija pagerėjo po 4 ir po 12 mėn. abiejose grupėse, tačiau statistiškai svarbūs pokyčiai nustatyti tik po 12 mėn. gydymo mepolizumabu toje tirtų asmenų grupėje, kurioje pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo didesnis (t. y. $> 0,30 \times 10^9/l$). Šiuos skirtumus galėjo sąlygoti maža tiriamųjų imtis (lyginant su atsitiktinių imčių tyrimuose analizuotų tiriamųjų populiacija) arba per trumpas gydymo laikotarpis (4 mėn.), todėl, kaip ir rekomenduojama vaisto apraše, gydymo mepolizumabu veiksmingumas turėtų būti vertinamas po 12 mėn. nuo vaisto paskyrimo pradžios.

Nepriklausomai nuo eozinofilų kiekio kraujyje prieš gydymą arba gydymo mepolizumabu trukmės, tyrimo metu nustatytas statistiškai reikšmingas astmos kontrolės pagerėjimas tiek po 4 mėn., tiek po 12 mėn. gydymo mepolizumabu abiejose tirtų asmenų grupėse ($\leq 0,30 \times 10^9/l$ ir $> 0,30 \times 10^9/l$). Taip pat abiejose grupėse nustatytas ir sumažėjęs ligos paūmėjimų skaičius per metus. Panašūs rezultatai gauti ir atsitiktinių imčių tyrimų (DREAM, MENSA ir MUSCA) metu, kai buvo įvertintas mepolizumabo veiksmingumas, priklausomai nuo pradinio eozinofilų kiekio kraujyje. DREAM tyrimo metu buvo nustatyta, kad pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma bei gydomiems mepolizumabu, ženkliai sumažėjo eozinofilų kiekis

Moksliniai darbai ir apžvalgos

kraujyje, paūmėjimų dažnis ir laikas iki pirmojo ligos paūmėjimo ($p \leq 0,0005$ visiems), palyginus su placebo grupe, toje tiriamųjų grupėje, kai pradinis eozinofilų kiekis kraujyje buvo $\geq 0,30 \times 10^9/l$ [17]. Vėlesnėse DREAM, MENSA ir MUSCA analizėse nustatyta, kad kliniškai reikšmingai suretėja astmos paūmėjimų dažnis ir tiems pacientams, kurių pradinis eozinofilų kiekis kraujyje, prieš paskiriant mepolizumabą, buvo nuo 0,15 iki $0,30 \times 10^9/l$ [16–17]. Mūsų atlikto tyrimo duomenys neprieštaruoja ir kito klinikinės praktikos tyrimo rezultatams (ištyrus 14 pacientų), kai vertintas SA gydymo mepolizumabu veiksmingumas ir nustatytas sumažėjęs ligos paūmėjimų dažnis (po 6 mėn.) bei pagerėjusi simptomų kontrolė (iškart po 1 mėn.) [20].

Šiuo tyrimu taip pagrįstas pagrindinis mepolizumabo veikimo mechanizmas, kuris nukreiptas prieš eozinofilinį uždegimą ir veikia jį slopindamas. Pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline nekontroliuojama astma, gydymą papildžius biologine terapija mepolizumabu, eozinofilų kiekis kraujyje sumažėjo vertinant jau po 4 mėn., o efektas tęsėsi visus 12 mėnesių. Šio tyrimo rezultatai sutapo tiek su didelės apimties klinikinių tyrimų duomenimis [17], tiek su klinikinės praktikos tyrimų duomenimis [20], tačiau tiriamuosius suskirsčius į grupes, gauta, kad eozinofilų kiekis mažėjo abiejose grupėse, bet statistiškai reikšmingas sumažėjimas nustatytas (po 4 ir po 12 mėn. gydymo mepolizumabu) tik toje grupėje, kai pradinis eozinofilų skaičius buvo $>0,30 \times 10^9/l$. Šiuos skirtumus galėjo sąlygoti maža grupės, kai pradinis eozinofilų skaičius $\leq 0,30 \times 10^9/l$, imtis.

Kauno klinikų Sunkios astmos centro patirtis bei pacientų skaičius kol kas yra nedideli, tačiau numatoma tęsti šiuos klinikinius tyrimus su didesniu tiriamųjų skaičiumi, siekiant dar tikslesnių rezultatų arba rekomendacijų papildymo.

IŠVADOS

Apibendrinant šio klinikinio tyrimo duomenis, Kauno klinikų Sunkios astmos centro patirtis dar kartą patvirtino mepolizumabo, gydant sunkią nekontroliuojamą eozinofilinę astmą, veiksmingumą, kuris priklauso nuo pradinio eozinofilų kiekio kraujyje – kuo eozinofilų kiekis didesnis, tuo gaunamas geresnis atsakas į pridėtinį gydymą mepolizumabu, vertinant plaučių funkciją arba GKK suvartojamą dozę. Vaisto veiksmingumą tikslinga vertinti ne anksčiau kaip po 12 mėn. nepertraukiamo išmesti gydymo biologine terapija.

Gauta 2020 03 09

Priimta 2020 04 15

LITERATŪRA

1. Higienos institutas. Sveikatos statistinių duomenų portalas. Sergančių asmenų skaičius pagal diagnozių grupes. Prieiga per internetą: <https://stat.hi.lt> [žiūrėta 2020 02 25].
2. The Global Asthma Report 2018. Auckland, New Zealand:

Global Asthma Network; 2018. Available at: <http://www.globalasthmareport.org/> [accessed 20 02 2020].

3. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev*. 2012; 21(123):66–74.
4. Clevers H, Nusse R. Wnt/beta-catenin signaling and disease. *Cell*. 2012; 149(6):1192–205.
5. Emma R, Morjaria JB, Fuochi V, Polosa R, Caruso M. Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience. *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12:1753466618808490.
6. The Global Initiative for Asthma. 2019 GINA Main Report. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/> [accessed 20 02 2020].
7. De Groot JC, Ten Brinke A, Bel EH. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins [published correction appears in *ERJ Open Res*. 2016;2(3):]. *ERJ Open Res*. 2015; 1(1): pii: 00024-2015.
8. Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res*. 2017; 367(3):551–69.
9. Biekšienė K, Malakauskas K, Danila E, Zablockis R, Blažienė A, Miliauskas S, ir kt. Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017. *Pulmonologija ir alergologija*. 2017; 1(1):8–16. Prieiga per internetą: <http://www.pulmoalerg.lt>. [žiūrėta 2020 02 25].
10. Kouro T, Takatsu T. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *Int Immunol*. 2009; 21(12):1303–09.
11. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9842):651–9.
12. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371(13):1198–207.
13. Castro M, Wenzel SE, Bleeker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse W, et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014; 2(11):879–90.
14. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(5):355–66.
15. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9842):651–9.
16. Yancey W, Bradford S, Oliver N. Disease burden and efficacy of mepolizumab in patients with severe asthma and blood eosinophil counts of ≥ 150 –300 cells/ μL . *Respir Med*. 2019; 151:139–41.
17. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleeker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(7):549–56.
18. Bragt JM, Adcock IM, Bel EH, Braunstahl G, Ten Brinke A, Busby J, et al. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *Eur Respir J*. 2019; 55(1):1901163.
19. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371(13):1189–97.
20. Corrado P, Buscetta MT, Solinas S, Terracciano R, Pelaia G. Real-life evaluation of the clinical, functional, and hematological effects of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: Results of a single-centre observational study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018; 53:1–5.
21. Montero-Pérez O, Contreras-Rey MB, Sánchez-Gómez E. Effectiveness and safety of mepolizumab in severe refractory eosinophilic asthma: results in clinical practice. *Drugs Context*. 2019; 8:212584.