

zumab v dávce 75 mg, 250 mg nebo 750 mg podané intravenózně ve srovnání s placebem významně snižoval výskyt klinicky významných exacerbací astmatu o 39–52 % (5). Souvislost mezi počtem eozinofilů v krvi a odpovědí na mepolizumab byla potvrzena ve studii fáze III MENSA (MEpolizumab as adjunctive therapy in patients with Severe Asthma), kde se prokázal přímý vztah mezi výchozím počtem eozinofilů v krvi a snížením počtem exacerbací (6). Klinicky relevantní snížení počtu exacerbací (54 % ve studii DREAM a 53 % ve studii MENSA) bylo pozorováno při výchozím počtu eozinofilů v krvi ≥ 150 buněk/ μ l. Léčebné benefity byly navíc prokázány i ve zlepšení plicních funkcí a příznaků astmatu. Pokud bychom dali pozitiva dohromady, nemocní s těžkým eozinofilním astmatem léčeným mepolizumabem profitují s ohledem na snížení exacerbací, zlepšení plicních funkcí, zlepšení kontroly astmatu a kvality života (5–6).

Studie MEA 115575 SIRIUS (Steroid Reduction with mepolizumab Study) prokázala kortikoid-šetřící účinky u 135 pacientů. Tato studie hodnotila vliv mepolizumabu 100 mg podaného subkutánně na snížení potřeby podávání udržovacích perorálních kortikosteroidů při zachování kontroly astmatu (7). Dlouhodobá účinnost a bezpečnost byla prokázána řadou dalších studií MEA 115666 (COLUMBA) (8), MEA 115661 (COSMOS) a 201312 (COSMEX) (9).

Současná praxe ale ukázala, že pozitivní účinky z klinických studií, jsou dále potvrzovány i z velkých prospektivních studií z reálného života. Příkladem je studie REALITI-A (REAL world effectiveness of mepolizumab in patient care-Asthma), kde bylo prokázáno 83% snížení periferní eozinofilie a významné 69% snížení počtu exacerbací za posledních 12 měsíců (10). Dále pak i 52% snížení mediánu denní udržovací dávky celkových kortikosteroidů v posledním roce (11).

Od roku 2015 je mepolizumab indikován jako přídatná léčba těžkého refrakterního eozinofilního astmatu u dospělých pacientů, dospívajících a dětí od 6 let věku.

Mepolizumab je hrazen v léčbě dospělých pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem, kteří dodržují zákaz kouření, mají v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby dokumentováno nejméně 300 eozinofilů/ μ l periferní krve a nejméně 4 těžké řádně dokumentované exacerbace astmatu v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby, a to navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a přidání udržovací léčby, nebo užívají perorální kortikosteroidy v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednizonu denně po dobu alespoň 6 měsíců před zahájením léčby. V případě, že pacient užívá perorální kortikosteroidy v dávce ekvivalentní 5 mg prednizonu denně po dobu alespoň 6 měsíců před zahájením léčby, je dále nutný průkaz eozinofilie v periferní krvi v průběhu 12 měsíců před zahájením systémové kortikoterapie.

Těžká chronická rinosinusitida s nosními polypy (CRSwNP)

CRSwNP je heterogenní onemocnění horních cest dýchacích charakterizované chronickým lokálním eozinofilním zánětem a příznaky ucpání nosu, ztráty čichu (anosmie), výtoku z nosu, bolesti a tlaku v obličejí a kýchání v důsledku ztlustění nosní sliznice a tvorby nosních polypů. Typický je často zánět 2. typu a je častou komorbiditou u pa-

cientů s těžkým eozinofilním astmatem (12). Úloha IL-5 v patogenezi nosních polypů byla prokázána v roce 1997, kdy byl nalezen ve významném množství ve vzorcích tkáně nosních polypů u nemocných s astmatem, kteří podstoupili polypektomii. Neutralizace IL-5 vedla ke snížení eozinofilie ve tkáních nosních polypů. V roce 2010 byl IL-5 prokázán jako prediktivní faktor těžkého astmatu u nemocných s nosními polypy. U pacientů s CRSwNP léčba systémovými kortikosteroidy redukuje velikost nosních polypů a zlepšuje příznaky, tato léčba má ale řadu nežádoucích účinků. Pacienti, kteří podstupují chirurgickou léčbu polypů, mají časté recidivy (12).

Ukázalo se, že u těžkých eozinofilních astmatiků léčených anti-IL-5 léčbu dochází také ke zlepšení příznaků u nosních polypů. Na základě těchto výsledků došlo ke studiu mepolizumabu u nemocných s relabujícími a refrakterními polypy. Ve studii fáze III SYNAPSE (Study in Nasal Polyps patients to assess the Safety and Efficacy of mepolizumab) dokázal mepolizumab 100 mg snížit počet chirurgických zákroků a nutnost užití celkových kortikosteroidů a zlepšit příznaky spolu s významnou redukcí počtu eozinofilů v krvi ve srovnání s placebem.

Od listopadu 2021 je indikace dále rozšířena jako přídatná léčba k intranazálním kortikosteroidům v léčbě dospělých pacientů s těžkou chronickou rinosinusitidou s nosní polypózou, u nichž léčba systémovými kortikosteroidy a/nebo chirurgický zákrok nevedou k dosažení dostatečné kontroly nad onemocněním. Hrazení mepolizumabu v této indikaci zatím v ČR není, ale nemocné je možné indikovat na paragraf 16.

Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)

EGPA dříve nazývaná syndrom Churga-Straussové či alergická granulomatóza s angiitidou je velmi vzácné multisystémové onemocnění charakterizované astmatem, hypereozinofilií v periferní krvi a histologickým obrazem nekrotizující vaskulitidy, extravaskulárních granulomů a tkáňové eozinofilie. Incidence se odhaduje na 0,5–6,8 nových případů na 1 milion obyvatel. Prevalence EGPA je 10,7–13 případů na 1 milion obyvatel. Onemocnění postihuje hlavně dospělé ve věku mezi 40 a 50 lety (14). V séru jsou přítomny ANCA protilátky (protilátky proti cytoplazmě neutrofilů) u 55–67 % nemocných. Většinou jsou to p-ANCA (perinukleární protilátky proti myeloperoxidáze, MPO). Typickým laboratorním nálezem je eozinofilie v diferenciálním krevním obraze přesahující $1,5 \times 10^9/l$. Moiseev rozdělil toto onemocnění do dvou odlišných syndromů na základě MPO + ANCA positivity. První skupina nemocných s EGPA má pozitivní MPO + ANCA protilátky a tvoří eozinofilní autoimunitní onemocnění, které sdílí podobné klinické rysy a HLA DQ (skupina molekul hlavního histokompatibilního komplexu II) asociací s MPO + ANCA asociovanou vaskulitidou. Nemocní mají často neuropatie a postižení ledvin – glomerulonefritidu. Druhá skupina jsou pacienti MPO + ANCA negativní. Tento fenotyp může mít původ v dysfunkci slizniční bariéry a u nemocných jsou přítomny plicní infiltráty a postižení srdce (15). Onemocnění probíhá ve třech fázích, první je charakterizovaná alergickými projevy jako alergickou rýmou a průduškovým astmatem, ve druhé fázi se objevuje eozinofilie v krvi a ve tkáních s eozinofilními plicními infiltráty a plicní nodulace bez tendence k rozpadům. Třetí fáze je vlastně již přítomnost systémové