

vaskulitidy s celkovými projevy: únavou, horečkou, ztrátou hmotnosti, bolestmi kloubů, svalstva a projevy poškození jednotlivých orgánů (14).

Účinnost a bezpečnost mepolizumabu jako přídatné léčby k systémovým kortikosteroidům byla proti placebo u EGPA hodnocena ve studii MIRRA (16). Tato multicentrická randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III prokázala významně delší celkové období remise při léčbě mepolizumabem v. s. placebo (OR 5,91, CI 2,68–13,03; $p < 0,001$). Dále 32 % pacientů ze skupiny mepolizumabu vs 3 % ze skupiny placebo dosáhlo remise ve 36. a 48. týdnu (OR 16,74, 95 % CI 3,61–77,56; $p < 0,001$). Dále byl pozorován nižší výskyt relapsů při léčbě mepolizumabem vs. placebo. Mepolizumab oproti placebo významně prodloužil čas do prvního relapsu v průběhu 52 týdnů. Remise trávající ≥ 24 týdnů dosáhlo 33 % pacientů se vstupním počtem eozinofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ léčených mepolizumabem vs. 0 % na placebo. Mepolizumab dále zajišťoval trvalé snížení počtu eozinofilů v periferní krvi oproti placebo. Byla prokázána i nižší průměrná dávka p. o. glukokortikoidů ve 48.–52. týdnu při léčbě mepolizumabem vs. placebo (OR 0,20, 95% CI 0,09–0,41; $p < 0,001$) (16). Souhrnný článek o mepolizumabu ve vztahu k léčbě eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou byl nedávno publikován i u nás (17).

Hypereozinofilní syndrom (HES)

HES je vzácná, heterogenní skupina onemocnění definovaná přítomností trvalého počtu eozinofilů v krvi a/nebo tkáni (≥ 1500 buněk/ μl v krvi) a eozinofilním poškozením cílových orgánů. Právě zvýšený počet eozinofilů v krvi je takovým náhradním markerem pro tkáňovou eozinofilii a orgánové poškození. Snížení eozinofilie je terapeutický cíl, který má zvrátit a zabránit dalšímu orgánovému postižení. Mechanismy zvýšené eozinofilie u HES se liší (subtypy HES). Vzájemně se liší klinickými projevy, prognózou a odpovědí na léčbu. Léčebné možnosti HES jsou podobné jako u EGPA omezené se standardní terapií zahrnující systémové kortikosteroidy a cytotoxickou/imunopresivní terapii (18).

Studie 200622 pro HES byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebo kontrolovaná 32týdenní studie, které hodnotila 108 pacientů s HES ve věku ≥ 12 let (19). Pacientům byla jako doplněk k základní léčbě HES jednou za 4 týdny subkutánně podávána dávka 300 mg mepolizumabu nebo placebo. Základní léčba HES v této studii zahrnovala mimo jiné perorální kortikosteroidy, imunopresiva, cytotoxickou léčbu a další symptomatickou léčbu HES. Pacienti zařazení do studie prodělali nejméně dvě vzplanutí HES a při screeningu měli počet eozinofilů v krvi ≥ 1000 buněk/ μl . Ze studie byli vyloučeni pacienti s FIP1L1-PDGFR-alfa pozitivitou. Primárním cílem studie byl podíl pacientů, u nichž došlo v průběhu 32týdenního léčebného období ke vzplanutí HES. Vzplanutí HES bylo definováno jako zhoršení klinických známek a příznaků HES, jež vyvolalo potřebu zvýšit dávky celkových kortikosteroidů, případně jinou imunopresivní medikaci. V průběhu 32týdenního léčebného období zaznamenalo vzplanutí HES nebo odstoupení ze studie o 50 % méně pacientů ve skupině léčené 300 mg mepolizumabu oproti skupině na placebo, konkrétně 28 % oproti 56 % (OR 0,28, 95 % CI 0,12–0,64) (19).

Kontraindikace

Kontraindikace jsou velmi vzácné a zahrnují hypersenzitivitu na léčivou látku nebo na kteroukoliv obsaženou pomocnou látku. Po

podání mepolizumabu se vyskytly výjimečně akutní a opožděné systémové reakce včetně reakcí hypersenzitivity (např. anafylaxe, kopřivka, angioedém, vyrážka, bronchospasmus, hypotenze). Tyto reakce se zpravidla objevily během několika hodin po podání, někdy měly opožděný nástup.

Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých a dospívajících pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bolest hlavy (20 %), reakce v místě podání injekce (8 %) a bolest zad (6 %). Ve studiích s CRSwNP byly nejčastěji hlášeny během léčby bolest hlavy (18 %) a bolest zad (7 %). Ve studiích u pacientů s EGPA byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolesti hlavy (32 %), reakce v místě vpichu (15 %) a bolest zad (13 %). U 4 % pacientů s EGPA byly hlášeny systémové alergické/hypersenzitivní reakce. U pacientů s HES byly nejčastěji hlášeny bolest hlavy (13 %), infekce močových cest (9 %), reakce v místě vpichu a horečka (obojí po 7 %).

Zvláštní populace

U starších pacientů není nutná úprava dávky, úpravu dávky také nevyžaduje porušená funkce ledvin nebo jater.

Parazitární infekce

Eozinofily mohou být zapojeny do imunologické odpovědi na některé parazity. Pacienty s již existující parazitární infekcí je nutno před zahájením léčby mepolizumabem léčit. Jsou-li pacienti infikováni během léčby mepolizumabem a neodpovídají-li na antiparazitární léčbu, je třeba zvážit dočasné přerušování léčby (21).

Lékové interakce

Clearence mepolizumabu není ovlivněna enzymy cytochromu P 450, efluxními pumpami a mechanismem vazby na bílkoviny. Pravděpodobnost potencionálních lékových interakcí s mepolizumabem je tedy nízká (21).

Fertilita, těhotenství a kojení (21)

Množství údajů o podávání těhotným ženám je omezené (výsledky u méně než 300 těhotenství). U opic prochází mepolizumab placentární bariérou. Studie na zvířatech nenaznačují reprodukční toxicitu. Potenciál škodlivosti pro plod není znám. Z bezpečnostních důvodů se nedoporučuje podávat přípravek Nucala během těhotenství. Podávání lze zvážit pouze pokud očekávaný přínos pro matku převyšuje jakékoliv možné riziko pro plod (20).

Není známo, zda se mepolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. O tom, zda přerušit kojení, nebo ukončit podávání je nutno rozhodnout individuálně.

Studie na zvířatech také neprokázaly žádné nežádoucí účinky anti-IL-5 na plodnost (21).

Dávkování a způsob podání (21)

Přípravek mepolizumab (Nucala) má být předepisován lékaři, kteří mají zkušenost s diagnózou a léčbou těžkého refrakterního