A benralizumab hatékonysága súlyos eozinofil asztmában szenvedő betegeknél a megelőző biológiai terápiák és a kulcsfontosságú klinikai alcsoportok figyelembevételével

Jackson DJ, Pelaia G, Emmanuel B, et al. Effectiveness of benralizumab in patients with severe eosinophilic asthma according to previous biologic use and key clinical subgroups. *Eur Respir J* 2024; 64: 2301521

Az asztmás betegek kb. 3-5%-a szenved súlyos, refrakter betegségben, amit a szegényes tüneti kontroll és a gyakori exacerbációk jellemeznek annak ellenére, hogy az adherenciájuk a nagy dózisú inhalatív kortikoszteroid terápia tekintetében jó, vagy az asztma kontrolljuk csak a napi rendszerességgel szedett orális kortikoszteroid (OCS) mellett érhető el. A súlyos asztmás betegeknek >90%-ban eozinofil asztma fenotípusuk van, melyet légúti és perifériás vér eozinofilia jellemez, aminek következtében az eozinofil gyulladás kulcs mediátorát célzó biológiai kezelés alkalmazásával növelhető a tüneti kontroll, csökkenthető az akut exacerbáció kockázata és csökkenthető a beteg OCS függése.

A benralizumab egy humanizált monoklonális antitest, ami az eozinofil sejtek, az eozinofil prekurzorok és a bazofil sejtek interleukin-5 (IL-5) receptorához (IL-5R) kötődik és antitest dependens sejtmediált citotoxicitás (ADCC) révén vezet az eozinofil granulociták gyors és majdnem teljes elfogyásához. Három randomizált kontrollált klinikai vizsgálatban (SIROCCO, CALIMA és ZONDA) a benralizumab szingifikánsan csökkentette a betegek exacerbációs arányát, javította a légzésfunkciójukat és az asztmás tüneteiket, valamint csökkentette a napi OCS alkalmazását placebóval szemben. Ezek alapján a benralizumab a súlyos, nem kontrollált eozinofil asztmában (SEA) hozzáadott (add on) kezelés lett. Vizsgálatokban kimutatták, hogy ez az előnyös hatása 5 éven át folytatott kezelés mellett folyamatosan fennállt.

Számos, különböző hatású biológiai terápiát alkalmaznak a SEA kezelésre, melyek eredményessége egy nagyszámú beteget tartalmazó amerikai vizsgálat szerint alig éri el a 60%-ot, ami felveti a biológiai kezelések váltásának („switch") potenciális előnyét. Egy ilyen lépés hatékonyságának megítéléséhez kevés való világ („real word") adat áll rendelkezésre, a klinikai vizsgálatok pedig nem ezt a kérdést célozták meg (a SIROCCO és a CALIMA vizsgálatokban az így kezelt betegek aránya 8% és 3% volt). A nagy multinacionális XALOC program ennek a hiánynak a pótlására készült. A XALOC program magába foglalta az öt retrospektív tanulmányt (az olasz ANANKE-t, a portugál BETREAT-et, az angol BPAP-ot, a spanyol ORBE II-t és a kanadai VOLTS-ot) tartalmazó XALOC-1 tanulmányt és a XALOC-2-be tartozó négy prospektív, obszervációs vizsgálatot.

A szerzők közleményükben a több mint 1000 SEA-ban szenvedő beteg adatait tartalmazó nemzetközi (Kanada, Spanyolország, Olaszország, Portugália, Egyesült Királyság) XALOC-1 vizsgálat 48 hetes integrált analízisének eredményéről számolnak be. Ez a legnagyobb való világ program, melyben SEA betegeket benralizumabbal kezeltek, ami lehetővé teszi annak vizsgálatát, hogy a benralizumab mennyire hatékony a biológiai terápiával még nem kezelt (biológiai terápia naiv), illetve más biológiai terápiával korábban eredménytelenül kezelt betegek eseteiben. Index dátumként a benralizumab elkezdésének a napját jelölték, a bazális periódus az index dátumot megelőző 12 hónap volt. Az analízisben az index dátumot követő 48 ± 4 hét adatait dolgozták fel. Kizárásra kerültek azok a betegek, akik a benralizumab elkezdése előtti időben klinikai vizsgálat keretében egyéb biológiai kezelésben részesültek. A vizsgálatba bevont betegeket két csoportba sorolták, a biológiai terápia naiv és a megelőző 12 hónapban egyéb biológiai terápiában sikertelenül ke-

zeltek csoportjába. Utóbbiakat tovább osztályozták omalizumabbal, illetve mepolizumabbal kezeltekre (a reslizumab kezelés sokkal ritkábban fordult elő). A korábbi dupilumab kezelés is kizárási kritérium volt. Számos tényezőt vettek figyelembe az index dátum időpontjában, így: a fenntartó OCS (mOCS) alkalmazását, a vér csúcs eozinofil sejt számát (BEC), az exacerbációs anamnézist, a frakcionált kilélegzett nitrogén-oxid (FeNO) szintet, az asztma diagnózisakor a beteg életkorát, az atópiás státuszt és az orrpolippal társuló krónikus rhinosinusitis jelenlétét. Rögzítették a 16, 24 és 48. héten az exacerbációs arányt, az mOCS-t, a napi OCS dózist, az ACT tesztet, a hat részből álló asztma kontroll kérdőívet (ACQ-6), a pre- és a posztbronchodilatátoros FEV_1-et, a BEC-et, az mOCS-en kívüli egyéb fenntartó kezelést és az ICS dózist. Ezeken túl dokumentálták a benralizumab előtti biológiai terápia abbahagyásának az okát, illetve a 48 hetes időszakban a benralizumab adásának tartósságát, adherenciáját és az esetleges abbahagyásának az okát. Táblázatokban mutatják be a 617 biológiai terápia naiv és a 390 megelőző biológiai terápiában részesült, ezen belül a 171 omalizumabbal és a 237 mepalizumabbal kezelt beteg demográfiai adatait (reslizumabot csupán 31 beteg kapott) és az előző kérdésekre adott válaszokat. Színes táblázatban tüntették fel az öt: a.) összes beteg, b.) biológiai terápia szempontjából naivak, c.) összes megelőző biológiai terápiát kapók és külön a d.) omalizumab és e.) mepolizumab kezelésben részesültek csoportjaira vonatkozó 48 hetes benralizumab kezelés eredményeit.

EREDMÉNYEK

Az AER (éves exacerbációs arány) csökkenés a csoportok szerint: a.) 82,7%, b.) 87,7%, c.) 72,9%, d.) 75%, e.) 69%. Exacerbáció mentes volt a követési időszakban a betegek: a.) 71,3%-a, b.) 74,9%-a c.) 65,4%-a d.) 68,1%-a, e.) 60,4%-a. Összehasonlításként a kezelés előtti bazális 12 hónapban az a.) csoport betegeinek 17,2%-a volt exacerbáció mentes, a c.) csoport esetében ez a paraméter 22,4% volt. Az AER csökkenés a magasabb BEC (bazális eozinofil szám) és magasabb FeNO érték esetében kifejezettebb volt. A 48 hét során a b.) csoportban 56,1%-ban, a c.) csoportban 36,5%-ban lehetett teljesen elhagyni a fenntartó OCS-t. A napi mOCS dózist az a.) csoportban 51,2%-ban, a b.)-ben 63,2%-ban a c.)-ben 34,9%-ban lehetett csökkenteni. A szerzők a továbbiakban az asztma tüneti pontszámok és a légzésfunkció javulásáról számolnak be az előzőekben ismertetett csoportok tekintetében és feltüntetik a terápia folyamatosságára vonatkozó adatokat is.

MEGBESZÉLÉS

A XALOC-1 a mai napig a benralizumab kezeléssel összefüggő legnagyobb való világ program, ami számos új ismeret megszerzésére ad lehetőséget mind a korábban biológiai terápiában eredménytelenül részesült, mind a biológiai terápia szempontjából naiv SEA esetekben. A program öt országban kezelt közel 400, korábban biológiai terápiával sikertelenül kezelt beteg esetében ad lehetőséget a benralizumab kezelés hatékonyságának vizsgálatára. Az egyéves periódus végére ezeknek a betegeknek a kétharmada exacerbációtól mentes volt, egyharmaduk elhagyhatta a fenntartó orális kortikoszteroid kezelést és több mint 60 százalékuknál az asztma kontroll érdemi javulása volt kimutatható. A rendszeres OCS szedés esetén a napi dózis a betegek egyharmadában volt csökkenthető. A benralizumab a korábbi omalizumab vagy mepolizumab kezeléstől függetlenül, egyaránt hatásos volt, ami arra utalhat, hogy ezekkel a kezelésekkel inadekvát volt az eozinofil sejtek szuppressziója. Az omalizumabbal korábban sikertelenül kezelt, benralizumabra javuló esetek azt mutatják, hogy az atópiás esetekben sem mindig az IgE vonal a betegség patogenezisének a lényege.

KONKLÚZIÓ

A XALOC-1 – a mai napig a benralizumab kezeléssel összefüggő legnagyobb való világ program – adatainak elemzése alapján megállapítható, hogy az egyéb biológiai terápiával szuboptimálisan kezelt súlyos eozinofil asztmában szenvedő betegek jelentős részében eredményes lehet a benralizumab terápiára való áttérés.

Referálta:
Dr. med. habil. Balikó Zoltán PhD
PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika
Pulmonológiai Tanszék
Pécs