

issn 0034-6233

dwumiesięcznik

2025

vol. 63, 5

reumatologia

r h e u m a t o l o g i a



**Dwutorowa patogeneza i metody leczenia
eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem
naczyń: kompleksowy przegląd danych**

Joanna Kosatka-Węgiel, Agata Sebastian

Organ
Narodowego
Instytutu Geriatrii,
Reumatologii i Rehabilitacji
i Polskiego Towarzystwa
Reumatologicznego

R e p r i n t

Tłumaczenie z:

Reumatologia 2025; 63, 5: 331–336

Przedruk tłumaczenia oryginalnego artykułu: *Dual pathogenesis and treatment approaches for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a comprehensive review* – wersja polska przetłumaczona (z czasopisma *Reumatologia* 2025; 63, 5: 331–336) Autorzy: Joanna Kosatka-Węgiel, Agata Sebastian

Tłumaczenie artykułu oryginalnego zostało wykonane przez Termedia sp. z o.o.
na zlecenie AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Rola AstraZeneca- zlecenie druku i rozpowszechnienie do pracowników ochrony zdrowia uprawnionych do wystawiania recept.

Dwutorowa patogeneza i metody leczenia eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń: kompleksowy przegląd danych

Joanna Kosalka-Węgiel¹, Agata Sebastian²

¹Klinika Reumatologii i Immunologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, Polska

²Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

Streszczenie

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (*eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* – EGPA) jest rzadkim schorzeniem, które charakteryzuje się zapaleniem przebiegającym ze zwiększonym stężeniem eozynofilów oraz układowym martwiczym zapaleniem naczyń, obejmującym naczynia małego i średniego kalibru. Złożona patogeneza EGPA obejmuje zarówno mechanizmy eozynofilowe, jak i zapalenia naczyń, które odpowiadają za szerokie spektrum objawów klinicznych. Leczenie koncentruje się przede wszystkim na immunosupresji i obejmuje stosowanie glikokortykosteroidów oraz leków biologicznych ukierunkowanych na eozynofile, co pozwala na kontrolę różnych objawów choroby i poprawę rokowania.

Na potrzeby niniejszej pracy przeanalizowano bazy danych MEDLINE i PubMed, aby przedstawić mechanizmy patogenetyczne i aktualne strategie terapeutyczne stosowane w leczeniu EGPA.

Wskazano różnorodne mechanizmy patogenetyczne leżące u podłoża choroby, skupiając się zarówno na fenotypach związanych z eozynofilią, jak i zapaleniem naczyń. Omówiono także współczesne strategie terapeutyczne, a w szczególności stosowanie leków biologicznych ukierunkowanych na eozynofile, co pozwoliło na istotny postęp w leczeniu EGPA.

Słowa kluczowe: patogeneza, eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, eozynofilia, zapalenie naczyń związane z ANCA.

Wprowadzenie

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (*eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* – EGPA) jest rzadką chorobą, która charakteryzuje się zapaleniem ziarniniakowym, obfitym naciekiem eozynofilowym oraz układowym, martwiczym zapaleniem małych i średnich naczyń [1]. Najbardziej typowym objawem klinicznym EGPA jest astma oskrzelowa o późnym początku z towarzyszącą eozynofilią krwi i tkanek [2]. U około 50% pacjentów wykrywane są dodatkowe przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (*anti-neutrophil cytoplasm antibody* – ANCA), skierowane głównie przeciwko mieloperoksydazie (*myeloperoxidase* – MPO). U znacznej części pacjentów przeciwciała ANCA są jednak nieobecne,

a kluczową rolę w procesie chorobowym odgrywają eozynofile, a nie zapalenie naczyń związane z ANCA. Podkreśla to zasadnicze znaczenie eozynofilów w postaci EGPA niezwiązanej z ANCA [3].

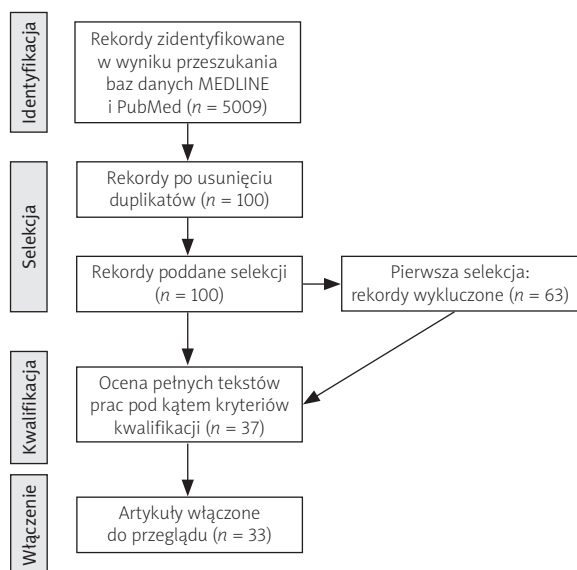
Zróznicowane mechanizmy warunkują pojawienie się szerokiego spektrum objawów klinicznych, co skutkuje występowaniem wielu fenotypów klinicznych choroby [4]. Nacieki eozynofilowe lokalizują się najczęściej w tkance płucnej i sercu – prowadząc do kardiomiopatii – oraz w przewodzie pokarmowym [1]. Z kolei u pacjentów z MPO-ANCA dominuje fenotyp naczyniowy, który objawia się wyczuwalną palpacyjnie płamicą, neuropatią obwodową, szybko postępującym kłębuszkowym zapaleniem nerek oraz, rzadziej, krwawieniem pęcherzykowym [1].

Adres do korespondencji:

Joanna Kosalka-Węgiel, Klinika Reumatologii i Immunologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Macieja Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków, Polska, e-mail: joanna.kosalka@uj.edu.pl

Nadesłano: 07.07.2025; Zaakceptowano: 25.09.2025

Cytowanie: Kosalka-Węgiel J, Sebastian A. Dual pathogenesis and treatment approaches for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a comprehensive review. *Reumatologia* 2025; 63: 331–336. DOI: 10.5114/reum/211785



Ryc. 1. Schemat procesu wyszukiwania literatury zgodnie z PRISMA.

Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń jest chorobą rzadką, co sprawia, że badania nad jej patogenezą są wciąż nieliczne, co z kolei utrudnia optymalizację wyników leczenia pacjentów [3, 4]. W niniejszym przeglądzie narracyjnym przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat patogenezы EGPA oraz omówiono nowe strategie terapeutyczne, które odgrywają istotną rolę w leczeniu tego schorzenia.

Materiał i metody

Na potrzeby niniejszej pracy przeanalizowano publikacje w bazach danych MEDLINE i PubMed obejmujące okres do kwietnia 2025 roku, wykorzystując następujące słowa kluczowe: „eosinophilic granulomatosis with polyangiitis”, „EGPA” oraz „treatment anti-IL-5” (ryc. 1).

Wyniki

Patogeneza eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń

W EGPA dochodzi do upośledzenia zarówno odporności wrodzonej, jak i nabytej, dlatego choroba klasyfikowana jest jako schorzenie immunologiczno-zapalne. W jej przebiegu obserwuje się zaburzenia funkcji limfocytów T i B oraz eozynofilów i neutrofilów. Istotnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi EGPA są także predyspozycje genetyczne [1, 5–7].

Rola limfocytów T

U pacjentów z EGPA stwierdza się zwiększone stężenie cytokin związanych z limfocytami T pomocniczymi

typu 2 (Th2), czyli interleukin (IL) 3, 4, 5, 9, 10, 13 i 25, a także ograniczony repertuar receptorów limfocytów T. Wskazuje to na proces aktywacji zależny od antygeny [1, 5].

Limfocyty T pomocnicze typu 17 (Th17) są wyspecjalizowanymi limfocytami produkującymi cytokiny prozapalne (IL-17A, IL-17F i IL-22), a ich funkcja jest regulowana przez limfocyty T regulatorowe (Treg), które hamują odpowiedź immunologiczną i pełnią rolę ochronną w rozwoju chorób autoimmunologicznych [5]. Ponadto limfocyty Th17 sprzyjają rekrutacji i aktywacji neutrofilów, co prowadzi do rozwoju zapalenia eozynofilowego i uszkodzenia tkanek [1]. Co ciekawe, stosunek limfocytów Th17 do Treg dobrze koreluje z markerami aktywności choroby, co mogłoby wskazywać na jego potencjalną wartość jako biomarkera progresji choroby i odpowiedzi na leczenie [5]. O udziale szlaku Th1 w EGPA świadczy zwiększone stężenie interferonu γ (IFN- γ) w surowicy – cytokiny odpowiedzialnej za pobudzanie tworzenia ziarniników oraz aktywację limfocytów CD8+ [1]. Cytotoksyczne limfocyty CD8+ przyczyniają się do uszkodzenia naczyń, co podkreśla złożone powiązania między odpowiedzią immunologiczną zależną od Th1 a patogenną aktywnością komórek CD8+ w przebiegu EGPA [5].

Rola eozynofilii w eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń

Eozynofile zostały po raz pierwszy opisane przez Paula Ehrlicha w 1879 roku. Komórki te uwalniane są do krwi obwodowej w fenotypowo dojrzałej postaci i wykazują zdolność do aktywacji oraz migracji do tkanek w odpowiedzi na odpowiednie bodźce. Aktywacja ta obejmuje głównie IL-5 i chemokiny. Eozynofile charakteryzują się względnie krótkim okresem półtrwania. Przebywają we krwi obwodowej przez zaledwie kilkanaście godzin (około 18), po czym migrują do grasicy lub przewodu pokarmowego, gdzie utrzymują się w warunkach homeostazy. Liczba dojrzałych eozynofilów we krwi obwodowej jest stosunkowo niewielka ($< 400/\text{mm}^3$). W odpowiedzi na bodźce zapalne dochodzi do różnicowania eozynofilów z zaawansowanych prekursorów szpikowych. Po opuszczeniu szpiku kostnego komórki te przemieszczają się do krwi, a następnie gromadzą w tkankach obwodowych, gdzie czas ich przeżycia ulega wydłużeniu [8]. Wyjątkową biologię eozynofilów determinują kluczowe receptory, m.in. podjednostka receptora IL-5 (IL-5R α), receptor chemokiny CC typu 3 (CC chemokine receptor 3 – CCR3), podobna do immunoglobuliny lektyna 8 wiążąca kwas sialowy u ludzi (sialic acidbinding immunoglobulin-like lectin 8 – SIGLEC-8) oraz SIGLEC-F (znana także jako SIGLEC-5), a także receptory rozpoznające wzorce (pattern recognition receptors – PRR) [8].

Stymulację eozynofilów wspomaga limfopoetyna zrębu grasicy (*thymic stromal lymphopoietin* – TSLP; cytokina z rodziny IL-2), a także IL-25 (znana również jako IL-17E; wytwarzana głównie przez aktywowane komórki TH2 i komórki tuczne) oraz IL-33 (z rodziny cytokin IL-1), jak również późniejsza inicjacja produkcji IL-5. Aktywowane eozynofile mogą odgrywać rolę w patogenezie EGPA poprzez 3 główne mechanizmy: cytotoksyczność, indukcję procesów zapalnych oraz procesy nieimmunologiczne [9–14].

W przebiegu aktywnej postaci EGPA nasilona produkcja cytokin (IL-4, IL-5 i IL-13) przez limfocyty T prowadzi do zwiększenia liczby eozynofilów. Stężenie ligandu chemokiny CC17 (*C-C chemokine ligand 17* – CCL17; znanego również jako chemokina regulowana przez grasicę i aktywację, *thymus and activation-regulated chemokine* – TARC), chemokiny rekrutującej komórki Th2 do tkanki, jest zwiększone w surowicy i biopsjach pacjentów z EGPA oraz wykazuje dodatnią zależność z liczbą eozynofilów we krwi obwodowej i poziomem immunoglobuliny E (IgE) [15]. Zwiększona aktywność komórek Th2 przyczynia się prawdopodobnie do rozwoju eozynofilii. Ponadto eozynofile krwi obwodowej u pacjentów z EGPA wykazują fenotyp aktywowany, odznaczający się wysokim stężeniem CD69 i CD11b. Zaobserwowano również zwiększone stężenia IL-25, cytokiny wpływającej na wytwarzanie IL-4, IL-5 i IL-13, co prowadzi do ich wzmożonej produkcji. Interleukina 25 jest również wykrywalna w eozynofilach w biopsjach zmian skórnych u pacjentów z EGPA, a limfocyty T w biopsjach i we krwi wyrażają receptor IL-25, IL-17RB. Wskazuje to na obecność dodatniego sprzężenia zwrotnego między komórkami Th2 a eozynofilami w przebiegu EGPA [6, 16].

Z niektórych badań klinicznych oraz raportów opracowanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wynika, że leki z grupy antagonistów receptorów leukotrienowych (np. montelukast), stosowane w terapii astmy, mogą sprzyjać ujawnieniu lub rozwojowi nowo rozpoznanej EGPA [17–19]. Z badań prowadzonych w układzie naprzemiennym (*case-crossover*) oraz z badań obserwacyjnych wynika, że ryzyko klinicznie jawnej EGPA wzrasta około 4,5-krotnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia przeciwleukotrienowego, szczególnie u pacjentów nieleczonych jednocześnie glikokortykosteroidami (GKS) [17]. Potwierdza to hipotezę, że u osób z taką predyspozycją zapalenie eozynofilowe wywołane lub podtrzymywane przez blokadę szlaku leukotrienowego może przyczyniać się do rozwoju choroby [17, 18].

Rola interleukiny 5 w eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń

Interleukina 5 jest białkiem o strukturze złożonej z 4 helis, wytwarzanym głównie przez limfocyty Th2 oraz

komórki ILC2 (limfoidalne komórki odporności wrodzonej typu 2) [20].

Inicjacja kaskady sygnałowej rozpoczyna się od związania IL-5 z IL-5R α . W przebiegu EGPA interakcja ta uruchamia szereg wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, które sprzyjają aktywacji, przeżyciu i proliferacji eozynofilów odgrywających zasadniczą rolę w rozwoju i utrzymaniu eozynofilii [21].

U ludzi IL-5R α obecna jest głównie na powierzchni eozynofilów i bazofilów [21]. Chociaż opracowywane są leki ukierunkowane na ligand IL-5, ich działanie ogranicza się do częściowego obniżenia liczby eozynofilów we krwi i w błonach śluzowych [22–24].

Rola limfocytów B, przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) oraz neutrofilów

W ANCA-dodatniej postaci EGPA neutrofile i limfocyty B odgrywają kluczową rolę w rozwoju choroby [1, 5, 7]. Cytokiny zapalne – takie jak czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF), IL-1 β i C5a – wstępnie aktywują krążące neutrofile, które następnie ekspozycja na swojej powierzchni antygeny ANCA [7]. Umożliwia to wiązanie krążących przeciwciał ANCA i aktywację neutrofilów poprzez receptory Fc γ RIIa oraz Fc γ RIIIb [7]. Aktywowane neutrofile uwalniają reaktywne formy tlenu (*reactive oxygen species* – ROS) i enzymy cytotoksyczne, a także tworzą zewnątrzkomórkowe sieci neutrofilowe (*neutrophil extracellular traps* – NET), co prowadzi do uszkodzenia naczyń [1, 7]. Długotrwała ekspozycja na MPO pochodzącą z tych sieci dodatkowo pobudza limfocyty B do produkcji ANCA, tworząc samonapędzający się cykl [5, 7].

Czynniki genetyczne wpływające na rozwój EGPA

Czynniki immunogenetyczne odgrywają istotną rolę w predyspozycji do rozwoju EGPA [4]. Badania asocjacyjne całego genomu (*genomewide association study* – GWAS) wykazały, że rozwój choroby jest uwarunkowany szeregiem czynników genetycznych, przy czym obraz kliniczny różni się w zależności od statusu przeciwciał ANCA [25]. Powiązania te wskazują na zaburzenia w szlakach związanych z aktywnością eozynofilów, astmą i zapaleniem naczyń, co pozwala lepiej zrozumieć rozwój EGPA oraz zmienność fenotypową choroby [4, 25].

Lyons i wsp. [26] zidentyfikowali 3 istotne loci genetyczne w EGPA: HLA-DQ, region w pobliżu genu *BCL2L11* na chromosomie 2 i kolejny w pobliżu genu *TSLP* na chromosomie 5 [7, 25]. Ponadto analiza uwzględniająca pleiotropię wykazała dodatkowe asocjacje genetyczne obejmujące *IRF1*, *IL5*, *BACH2*, *LPP* i *CDK6*. Wszystkie są

związane z regulacją układu odpornościowego i funkcją eozynofili [25, 27]. W podgrupie pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia MPO-ANCA stwierdzono asocjację w rs78478398 na chromosomie 12, natomiast warianty w pobliżu GPA33 i IRF1/IL5 były swoiste dla podgrupy pacjentów ANCA-ujemnych. Co istotne, asocjacje genetyczne w regionach *BCL2L11*, *TSLP*, *CDK6* i *LPP* były niezależne od statusu przeciwciał ANCA [25].

Wariant związany z EGPA, umiejscowiony w intronie genu *ACOXL* w pobliżu *BCL2L11*, koduje proapoptotyczne białko BIM i odgrywa kluczową rolę w regulacji apoptozy i funkcjonowaniu układu odpornościowego [25]. Wariant ten nakłada się na MIR4435-2HG, znany również jako MORRBID, czyli długą cząsteczkę regulatorowego RNA, kontrolującą apoptozę eozynofili, która może ulegać dysregulacji w zespole hipereozynofilowym [25]. Do głównych wariantów należy rs9290877 w genie *LPP*, powiązany z występowaniem astmy i alergii, co sugeruje jego rolę w rekrutacji eozynofili [25]. Inne warianty, takie jak rs11745587, zwiększają ryzyko EGPA i liczbę eozynofili, natomiast warianty zlokalizowane w pobliżu genu *GATA3* wpływają na różnicowanie linii Th2, przyczyniając się do rozwoju zapalenia eozynofilowego w mechanizmie związanym z wydzielaniem cytokin (IL-5, IL-4 i IL-13) [25]. Ustalono ponadto, że zmienność w regionie promotora

genu *IL-10* wiąże się z ogólną podatnością na EGPA, natomiast warianty IRF1/IL-5 i GPA33 wykazują swoistą korelację z MPO-ANCA-ujemną postacią choroby [1]. Warto podkreślić, że zarówno IL-10, jak i IRF1/IL-5 odgrywają istotną rolę w zapaleniu eozynofilowym: IL-10 ma kluczowe znaczenie dla aktywacji szlaku Th2, natomiast IRF1/IL-5 oddziałuje na regiony regulatorowe IL-4 i IL-5, które są niezbędne dla rekrutacji i funkcji eozynofili [1, 28]. Badania nad genami kandydującymi w grupach pacjentów z EGPA wykazały zależności z HLA-DRB4 i DRB107. Z kolei DRB3 i DRB113 mogą pełnić rolę ochronną [1, 5, 6]. Niektóre allele HLA, takie jak DRB1, DRB4, DQA1 i DQB1, zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia naczyń w przebiegu EGPA [25, 29].

Leczenie, rokowanie i długoterminowe wyniki

Ze względu na złożoną patofizjologię EGPA omówioną powyżej leczenie tej jednostki chorobowej stanowi istotne wyzwanie dla klinicystów. W praktyce klinicznej stosuje się najnowsze zalecenia z 2023 roku dotyczące leczenia EGPA. Wytyczne te, oparte na dostępnych danych dotyczących diagnostyki i leczenia [30], obejmują

Tabela 1. Zalecenia dotyczące leczenia eozynofilowej ziarniniakowości z zapaleniem naczyń na podstawie [27]

Zalecenie
1. Leczenie indukujące remisję powinno być dostosowane do objawów klinicznych o znaczeniu prognostycznym. Przy wyborze strategii indukcji remisji należy uwzględnić objawy zagrażające narzodom, określone w systemie oceny czynników rokowniczych <i>Five-Factor Score</i> (niewydolność nerek, białkomocz, kardiomiopatia, zajęcie przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego), a także neuropatię obwodową i inne rzadkie objawy (np. krwotok pęcherzykowy).
2. W początkowym leczeniu indukującym remisję u pacjentów z nowo rozpoznaną, aktywną postacią EGPA należy stosować GKS. W ciężkiej postaci choroby (z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi według <i>Five-Factor Score</i>) należy dołączyć cyklofosfamid lub alternatywnie rytuksymab. U pacjentów z nieciężką postacią choroby zaleca się stosowanie wyłącznie GKS.
3. Leczenie podtrzymujące remisję u pacjentów z ciężką postacią EGPA obejmuje RTX, mepolizumab lub tradycyjne leki z grupy DMARD w skojarzeniu z GKS. W postaci nieciężkiej rekomenduje się GKS samodzielnie lub w połączeniu z mepolizumabem. Dawka GKS powinna być stopniowo redukowana aż do minimalnej dawki skutecznej, aby ograniczyć toksyczność.
4. Nawroty choroby należy leczyć w zależności od ich rodzaju (układowe/oddechowe) oraz nasilenia. W ciężkich nawrotach układowych zaleca się RTX lub cyklofosfamid w skojarzeniu z GKS. W przypadku nawrotów nieciężkich, zarówno układowych, jak i oddechowych, rekomenduje się zwiększenie dawki GKS i/lub włączenie mepolizumabu.
5. W indukcji remisji u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie postacią EGPA, bez objawów zagrażających narzodom lub życiu, zalecany jest inhibitor IL-5 mepolizumab, w skojarzeniu z GKS. Mepolizumab może być również stosowany w leczeniu podtrzymującym remisję, szczególnie u pacjentów wymagających codziennej dawki prednizonu $\geq 7,5$ mg w celu kontroli objawów oddechowych.
6. Pacjenci z EGPA, u których występuje aktywna astma lub objawy otorynolaryngologiczne, wymagają zoptymalizowanego leczenia miejscowego i/lub wziewnego. Postępowanie w odniesieniu do tych objawów powinno uwzględniać współpracę ze specjalistami (m.in. pulmonologami i otorynolaryngologami).
7. Decyzje terapeutyczne należy modyfikować w miarę potrzeby w szczególnych populacjach pacjentów, takich jak dzieci, osoby w podeszłym wieku, kobiety w wieku rozrodczym oraz pacjenci z chorobami współistniejącymi. Nie ma dowodów, że różne fenotypy choroby (ANCA-ujemny/ANCA-dodatni) wymagają odmiennego podejścia terapeutycznego.

ANCA – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów, DMARD – leki modyfikujące przebieg choroby, EGPA – eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń, GKS – glikokortykosteroidy, IL-5 – interleukina 5, RTX – rytuksymab.

7 zaleceń (tabela I), które precyzują postępowanie terapeutyczne w poszczególnych postaciach choroby.

Celem terapii jest osiągnięcie remisji, która w EGPA definiowana jest jako brak klinicznych oznak aktywnej choroby, m.in. astmy oraz objawów otorynolaryngologicznych. W ocenie uwzględnia się również dawkę GKS. Dawka maksymalna w tym przypadku wynosi 7,5 mg prednizonu na dobę. Nawrót EGPA rozpoznaje się w przypadku ponownego wystąpienia objawów klinicznych związanych z aktywną chorobą po okresie remisji, wymagających zwiększenia dawki GKS lub wdrożenia bądź intensyfikacji leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby. Kluczowe jest rozróżnienie między nawrotem lub nowo pojawiającym się układowym zapaleniem naczyń (nawrotem układowym) a izolowanym zaostrzeniem astmy i objawów otorynolaryngologicznych (nawrotem oddechowym).

Mepolizumab, lek ukierunkowany na IL-5, może być rozważany w przypadku ciężkiej postaci EGPA lub jako leczenie indukcyjne w opornej, nieciężkiej postaci choroby w celu utrzymania remisji [30]. Obiecujące wyniki w zakresie podtrzymywania remisji u pacjentów z EGPA wykazano również dla innych leków ukierunkowanych na IL-5. Należą do nich benralizumab, w pełni humanizowane przeciwciało monoklonalne wiążące się z wysokim powinowactwem do łańcucha α receptora IL-5, oraz reslizumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko IL-5 [31–34]. W niedawno przeprowadzonym badaniu wykazano, że benralizumab nie ustępuje mepolizumabowi pod względem skuteczności indukowania remisji u pacjentów z EGPA. Oba leki prowadziły do zmniejszenia liczby eozynofiliów w całym okresie obserwacji, przy czym większą redukcję odnotowano w grupie leczonej benralizumabem, we wszystkich analizowanych punktach czasowych [25, 35]. Całkowite odstawienie doustnych GKS osiągnięto u 41% pacjentów przyjmujących benralizumab oraz u 26% pacjentów leczonych mepolizumabem (w 48.–52. tygodniu terapii). Wiadomo jednak, że oprócz IL-5 na przeżywalność eozynofiliów w miejscu zapalenia wpływają także inne czynniki. Oznacza to, że wybiórcze hamowanie wyłącznie aktywności IL-5 może skutkować opóźnioną i niepełną blokadą eozynofiliów [12, 36]. Benralizumab wywiera bezpośredni, zdecydowany wpływ na eozynofile poprzez bezpośrednie wiązanie się z receptorem IL-5 na powierzchni komórki. Ponadto usunięcie reszty fukozy z regionu Fc benralizumabu zwiększa jego powinowactwo do receptora Fc γ RIIIa, obecnego na komórkach cytotoksycznych i fagocytyzujących, które uczestniczą w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał [37].

U pacjentów z ciężką postacią choroby zaleca się terapię pulsową GKS podawanymi dożylnie (najczęściej pulsy metyloprednizonu w dawce 500–1000 mg

codziennie przez 3 dni, do maksymalnej dawki całkowitej 3 g), a następnie stosowanie doustnych GKS w dużych dawkach (np. 0,75–1 mg/kg m.c./dobę) [30]. W przypadku ciężkiego przebiegu choroby należy rozważyć uzupełnienie terapii GKS o cyklofosfamid w celu indukcji remisji. Optymalny czas trwania leczenia indukcyjnego cyklofosfamidem nie został jednoznacznie określony, jednak zaleca się jego kontynuację do osiągnięcia remisji, podobnie jak w innych zapaleniach małych naczyń – zazwyczaj przez około 6 miesięcy. Wydłużenie terapii indukcyjnej (do 9–12 miesięcy) jest wskazane u pacjentów, u których poprawa postępuje powoli i którzy nie osiągają pełnej remisji do końca 6. miesiąca. Rytuksymab może być skuteczny zwłaszcza w leczeniu nawrotowego zapalenia naczyń w przebiegu EGPA [38], stanowiąc dodatkową opcję terapeutyczną.

Jako postać oporną EGPA definiuje się brak poprawy lub nasilenie aktywności choroby po 4 tygodniach odpowiedniego leczenia indukującego remisję. Ważne jest rozróżnienie między utrzymywaniem się lub nasileniem objawów ogólnoustrojowych a objawami ze strony układu oddechowego.

Nie dysponujemy wiarygodnymi biomarkerami pozwalającymi na ocenę aktywności procesu chorobowego w EGPA, chociaż u pacjentów rutynowo monitorowane są niektóre parametry laboratoryjne (np. liczba eozynofiliów lub miano przeciwciał ANCA). Dlatego aktywność choroby należy oceniać jedynie podczas wizyt kontrolnych, stosując zweryfikowane narzędzia kliniczne [30]. Podobnie jak w innych zapaleniach naczyń, zaleca się systematyczne monitorowanie objawów związanych z EGPA, ze szczególnym uwzględnieniem zajęcia płuc, ryzyka sercowo-naczyniowego oraz powikłań neurologicznych. Rekomendowane jest także długofalowe monitorowanie chorób współistniejących (nowotworów, infekcji, osteoporozy) [30].

Wnioski

Przeprowadzony przegląd piśmiennictwa wnosi istotny i kompleksowy wkład w zrozumienie złożonej patogenetyki EGPA. Rozwój nowych możliwości terapeutycznych, zwłaszcza w zakresie terapii biologicznych, otwiera drogę do skuteczniejszego i lepiej tolerowanego leczenia. Leki ukierunkowane na receptor IL-5 pozwalają ograniczyć stosowanie GKS, co stanowi istotny postęp w terapii EGPA.

Oświadczenia

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Finansowanie: Praca nie była finansowana ze źródeł zewnętrznych.

Zgoda komisji etycznej: Nie dotyczy.

Dostępność danych i materiałów: Nie dotyczy.

References

1. Fagni F, Bello F, Emmi G. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Dissecting the Pathophysiology. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 627776, DOI: 10.3389/fmed.2021.627776.
2. Kosałka-Węgiel J, Korkosz M. Current and emerging biologic therapies targeting eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology* 2024; 62/4 (Suppl 1): 49–50, DOI: <https://doi.org/10.5114/reum/193351>.
3. Hagemann J, Laudien M, Becker S i wsp. EGPA: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) as a special presentation of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). *Allergol Select* 2024; 8: 18–25, DOI: 10.5414/ALX02475E.
4. White J, Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmun Rev* 2023; 22: 103219, DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103219.
5. Fijolek J, Radzikowska E. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis – Advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1145257, DOI: 10.3389/fmed.2023.1145257.
6. Bonatti F, Reina M, Neri TM, Martorana D. Genetic Susceptibility to ANCA-Associated Vasculitis: State of the Art. *Front Immunol* 2014; 5: 577, DOI: 10.3389/fimmu.2014.00577.
7. Watanabe R, Hashimoto M. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Latest Findings and Updated Treatment Recommendations. *J Clin Med* 2023; 12: 5996, DOI: 10.3390/jcm12185996.
8. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 9–22, DOI: 10.1038/nri3341.
9. Carr TF, Berdnikovs S, Simon HU i wsp. Eosinophilic bioactivities in severe asthma. *World Allergy Organ J* 2016; 9: 21, DOI: 10.1186/s40413-016-0112-5.
10. Trivedi SG, Lloyd CM. Eosinophils in the pathogenesis of allergic airways disease. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 1269–1289, DOI: 10.1007/s00018-007-6527-y.
11. Tabatabaia F, Ledford DK, Casale TB. Biologic and New Therapies in Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017; 37: 329–343, DOI: 10.1016/j.jiac.2017.01.007.
12. Mukherjee M, Sehmi R, Nair P. Anti-IL5 therapy for asthma and beyond. *World Allergy Organ J* 2014; 7: 32, DOI: 10.1186/1939-4551-7-32.
13. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2015; 16: 45–56, DOI: 10.1038/ni.3049.
14. Humbert M, Menz G, Ying S i wsp. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999; 20: 528–533, DOI: 10.1016/s0167-5699(99)01535-2.
15. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15: 91–101, DOI: 10.1038/s41584-018-0145-y. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15: 123, DOI: 10.1038/s41584-019-0168-z.
16. Diny NL, Rose NR, Čiháková D. Eosinophils in Autoimmune Diseases. *Front Immunol* 2017; 8: 484, DOI: 10.3389/fimmu.2017.00484.
17. Springer JM, Kalot MA, Husainat NM i wsp. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Test Accuracy and Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR Open Rheumatol* 2021; 3: 101–110, DOI: 10.1002/acr2.11194.
18. Alexander G, Moore SA, Lenert PS. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and its association with montelukast: a case-based review. *Clin Rheumatol* 2024; 43: 2153–2165, DOI: 10.1007/s10067-024-07000-8.
19. Grama P, Ureche C, Zah CA i wsp. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis induced by montelukast. *Acta Clin Croat* 2024; 63: 45–54, DOI: 10.20471/acc.2024.63.01.6.
20. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med* 2013; 19: 977–979, DOI: 10.1038/nm.3300.
21. Molino NA, Gossage D, Kolbeck R i wsp. Molecular and clinical rationale for therapeutic targeting of interleukin-5 and its receptor. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 712–737, DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03854.x.
22. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M i wsp. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor α mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1344–1353.e2, DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.004.
23. Flood-Page P, Swenson C, Faierman I i wsp. A Study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1062–1071, DOI: 10.1164/rccm.200701-0850C.
24. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab – a humanized mAb to IL-5R α with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity – a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12: 113–118, DOI: 10.1517/14712598.2012.642359.
25. Wechsler ME, Nair P, Terrier B i wsp. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2024; 390: 911–921, DOI: 10.1056/NEJMoa-2311155.
26. Lyons PA, Peters JE, Alberici F i wsp. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun* 2019; 10: 5120, DOI: 10.1038/s41467-019-12515-9.
27. Treccani M, Veschetti L, Patuzzo C i wsp. Genetic and Non-Genetic Contributions to Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Current Knowledge and Future Perspectives. *Curr Issues Mol Biol* 2024; 46: 7516–7529, DOI: 10.3390/cimb-46070446.
28. Wechsler ME, Hellmich B, Cid MC i wsp. Unmet needs and evidence gaps in hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151: 1415–1428, DOI: 10.1016/j.jaci.2023.03.011.
29. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U i wsp. HLA-DRB $_4$ as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3159–3166, DOI: 10.1002/art.22834.
30. Emmi G, Bettiol A, Gelain E i wsp. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granu-

- lomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2023; 19: 378–393, DOI: 10.1038/s41584-023-00958-w.
31. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R i wsp. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 309–314, DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221794.
32. Kent BD, d'Ancona G, Fernandes M i wsp. Oral corticosteroid-sparing effects of reslizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *ERJ Open Res* 2020; 6: 00311–02019, DOI: 10.1183/23120541.00311-2019.
33. Manka LA, Guntur VP, Denson JL i wsp. Efficacy and safety of reslizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126: 696–701.e1, DOI: 10.1016/j.anai.2021.01.035.
34. Guntur VP, Manka LA, Denson JL i wsp. Benralizumab as a Steroid-Sparing Treatment Option in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9: 1186–1193.e1, DOI: 10.1016/j.jaip.2020.09.054.
35. Mattioli I, Urban ML, Padoan R i wsp. Mepolizumab versus benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): A European real-life retrospective comparative study. *J Autoimmun* 2025; 153: 103398, DOI: 10.1016/j.jaut.2025.103398.
36. Shen ZJ, Malter JS. Determinants of eosinophil survival and apoptotic cell death. *Apoptosis* 2015; 20: 224–234, DOI: 10.1007/s10495-014-1072-2.
37. Tan LD, Bratt JM, Godor D i wsp. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *J Asthma Allergy* 2016; 9: 71–81, DOI: 10.2147/JAA.S78049.
38. Canzian A, Venhoff N, Urban ML i wsp. Use of Biologics to Treat Relapsing and/or Refractory Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Data From a European Collaborative Study. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 498–503, DOI: 10.1002/art.41534.

Fasenra (benralizumab) – 30 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce; 30 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. **Skład jakościowy i ilościowy:** **Ampułko-strzykawka** Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mg benralizumabu* w 1 ml. **Wstrzykiwacz** Każdy wstrzykiwacz zawiera 30 mg benralizumabu* w 1 ml. *Benralizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jaja chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). **Postać farmaceutyczna:** Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) w ampułko-strzykawce. Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) we wstrzykiwaczu (Fasenra Pen). Roztwór przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego i może zawierać przejrzyste lub białe do białawych cząstki. **Wskazania do stosowania:** **Astma** Produkt leczniczy Fasenra jest wskazany do stosowania w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi β-mimetykami (patrz punkt 5.1 w ChPL). **Eozynofilia ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń** (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA) Produkt leczniczy Fasenra jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie eozynofilową ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (patrz punkt 5.1 w ChPL). **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem leczniczym Fasenra powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu chorób, w których benralizumab jest wskazany do stosowania (patrz punkt 4.1 w ChPL). Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięcia podskórnego oraz pouczeniu o przedmiotowych i podmiotowych objawach reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4 w ChPL) pacjenci bez anafilaksji w wywiadzie i ich opiekunowie mogą podawać produkt leczniczy Fasenra, jeśli lekarz prowadzący uzna to za właściwe, a w razie konieczności będzie prowadził obserwację medyczną pacjenta. Samodzielne podanie produktu należy rozważyć jedynie u pacjentów poprzednio leczonych produktem Fasenra. **Dawkowanie** Produkt leczniczy Fasenra jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. Decyzję o kontynuacji leczenia należy podejmować co najmniej raz w roku na podstawie stopnia nasilenia choroby, kontroli choroby i liczby eozynofili we krwi. **Astma** Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni. **EGPA** Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie. Pacjentów, u których wystąpią zagrażające życiu objawy EGPA należy ocenić pod kątem konieczności kontynuowania leczenia, ponieważ produkt leczniczy Fasenra nie był badany w tej populacji. **Pominięcia dawki** W przypadku pominięcia wstrzyknięcia w zaplanowanym dniu podania produktu leczniczego, należy jak najszybciej wznowić jego podawanie zgodnie z ustalonym schematem leczenia; nie wolno podawać podwójnej dawki leku. **Pacjenci w podeszłym wieku** Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 w ChPL). **Zaburzenia czynności nerek i wątroby** Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 w ChPL). **Dzieci i młodzież** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fasenra u dzieci i młodzieży z astmą w wieku od 6 lat do 17 lat. Aktualne, ograniczone dane dotyczące dzieci w wieku od 6 do 11 lat i młodzieży w wieku od 12 do 17 lat przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2 w ChPL, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fasenra u dzieci z astmą w wieku poniżej 6 lat. Brak dostępnych danych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fasenra u dzieci i młodzieży z EGPA w wieku poniżej 18 lat. **Sposób podawania** Ten produkt leczniczy jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym. Produkt leczniczy należy wstrzykiwać w udo lub brzuch. Jeśli wstrzyknięcie wykonuje fachowy pracownik służby zdrowia lub opiekun, produkt można również wstrzyknąć w górną część ramienia. Produktu leczniczego nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których występuje bolesność, stłuczenie, rumień lub stwardnienie skóry. Szczegółowe instrukcje dotyczące podawania produktu z użyciem ampułko-strzykawki/wstrzykiwacza (Fasenra Pen) przedstawiono w „Instrukcji użycia”. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 w ChPL. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** **Identyfikowalność** W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. **Zastrzeżenia astmy** Produktu leczniczego Fasenra nie należy stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy. Pacjentów należy poinformować, że jeśli po rozpoczęciu leczenia objawy astmy nie będą prawidłowo kontrolowane lub nasilać się, należy zasięgnąć porady lekarskiej. **Kortykosteroidy** Nie zaleca się nagłego przerywania podawania kortykosteroidów po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Fasenra. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów, powinno ono odbywać się stopniowo i pod nadzorem lekarza prowadzącego. **Reakcje nadwrażliwości** Po podaniu benralizumabu występowały ciężkie reakcje ogólnoustrojowe, w tym reakcje anafilaktyczne i reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywka, pokrzywka guzkowa, wysypka) (patrz punkt 4.8 w ChPL). Wymienione reakcje mogą wystąpić w ciągu kilku godzin po podaniu produktu, ale w niektórych przypadkach ich wystąpienie było opóźnione (tj. występowały po kilku dniach). Czynnikiem ryzyka anafilaksji po podaniu produktu Fasenra może być występowanie w wywiadzie anafilaksji niezwiązanej z benralizumabem (patrz punkt 4.3 w ChPL). Zgodnie z praktyką kliniczną, po podaniu produktu Fasenra należy przez odpowiednio długi czas monitorować stan pacjentów. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy na stałe przerwać podawanie produktu leczniczego Fasenra i należy rozpocząć odpowiednie leczenie. **Zakażenia pasożytnicze (pasożyty jelitowe)** Eozynofilia mogą brać udział w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. Pacjenci z rozpoznanymi zakażeniami pasożytami jelitowymi zostali wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych. Nie wiadomo, czy benralizumab wpływa na odpowiedź pacjenta na zakażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z zakażeniami pasożytami jelitowymi obecnymi przed rozpoczęciem leczenia benralizumabem, należy zastosować leczenie przeciw pasożytnicze. Jeżeli do zarażenia pasożytniczego dojdzie w trakcie leczenia i pacjent nie odpowiada na leczenie przeciw pasożytnicze, leczenie benralizumabem należy przerwać do czasu ustąpienia zakażenia. **EGPA zagrażająca czynności narządów lub zagrażająca życiu** Produktu leczniczego Fasenra nie badano u pacjentów z czynnymi objawami EGPA zagrażającymi czynności narządów lub stanowiącymi zagrożenie życia (patrz punkt 4.2 w ChPL). **Działania niepożądane:** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa** Profil bezpieczeństwa stosowania benralizumabu w astmie i EGPA jest podobny. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w czasie leczenia astmy to ból głowy (8%) i zapalenie gardła (3%). Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w czasie leczenia EGPA to ból głowy (17%). Po zastosowaniu benralizumabu zgłaszano przypadki reakcji anafilaktycznej o różnym nasileniu. **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych** Podczas badań klinicznych dotyczących astmy i EGPA oraz po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem benralizumabu. Częstość występowania działań niepożądanych określono według następującej konwencji: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), i nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła^a	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości^b Reakcja anafilaktyczna	Często Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy^c	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Reakcje w miejscu wstrzyknięcia^d	Często

^aZapalenie gardła zdefiniowano wg następujących grup terminów preferowanych: „zapalenie gardła”, „bakteryjne zapalenie gardła”, „wirusowe zapalenie gardła”, „paciorkowcowe zapalenie gardła”.

^bReakcje nadwrażliwości zdefiniowano w następujących grup terminów preferowanych: „pokrzywka”, „pokrzywka guzkowa” i „wysypka”. Przykłady z gloszonych objawów powiązanych i opis czasu do wystąpienia objawów – patrz punkt 4.4 w ChPL.

^cBardzo często w badaniu dotyczącym EGPA.

^dPatrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych **Reakcje w miejscu wstrzyknięcia** W kontrolowanych placebo badaniach dotyczących astmy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. ból, rumień, świąd, grudki) występowały u 2,2% pacjentów leczonych zalecaną dawką benralizumabu w porównaniu z 1,9% pacjentów leczonych placebo. Zdarzenia były przemijające. **Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania** W przedłużonym badaniu trwającym 56 tygodni (badanie 4) z udziałem pacjentów z astmą uczestniczących w badaniu 1., 2. i 3., 842 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Fasenra w zalecanej dawce i pozostali oni w badaniu. Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny, jak w opisanych wyżej badaniach z astmą. Dodatkowo, w rozszerzonym badaniu bezpieczeństwa prowadzonym metodą otwartej próby (badanie 5) u pacjentów z astmą z poprzednich badań, 226 pacjentów było leczonych produktem Fasenra w zalecanej dawce przez okres do 43 miesięcy. W połączeniu z okresem leczenia w poprzednich badaniach, odpowiada to medianie okresu obserwacji wynoszącej 3,4 roku (zakres: 8,5 miesiąca - 5,3 roku). Profil bezpieczeństwa w tym okresie obserwacji był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu Fasenra. **Dzieci i młodzież** Dane dotyczące dzieci i młodzieży są ograniczone. Do badań III fazy włączono 108 pacjentów chorych na astmę z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (badanie 1: n=53, badanie 2: n=55). Spośród nich, 46 przyjmowało placebo, 40 przyjmowało benralizumab co 4 tygodnie dla trzech pierwszych dawek, a następnie co 8 tygodni, a 22 pacjentów przyjmowało benralizumab co 4 tygodnie. Pacjenci z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (n=86) z badań 1. i 2. kontynuowali leczenie benralizumabem w badaniu 4. przez okres do 108 tygodni. Częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych obserwowanych u młodzieży były podobne do obserwowanych u osób dorosłych. W otwartym, niekontrolowanym badaniu farmakokinetycznym i farmakodynamicznym trwającym 48 tygodni z udziałem ograniczonej liczby dzieci i młodzieży (n=28) z niekontrolowaną ciężką astmą profil bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 6 do 11 lat był podobny do profilu bezpieczeństwa w populacji dorosłych i młodzieży (patrz punkt 4.2 w ChPL). **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych** Po podjęciu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: **Polska**, Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> **Podmiot odpowiedzialny:** AstraZeneca AB, SE151 85 Södertälje, Szwecja **Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer:** EU/1/17/1252/001, 1 ampułko-strzykawka; EU/1/17/1252/002, 1 wstrzykiwacz **Kategoria dostępności:** RpZ – Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. **Przed zastosowaniem należy zapoznać się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego** **Dodatkowe informacje dostępne na życzenie:** AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, www.astrazeneca.pl

LEK FASENRA® JEST WSKAZANY DO STOSOWANIA W PODTRZYMUJĄCYM LECZENIU UZUPEŁNIAJĄCYM DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEODPOWIEDNIO KONTROLOWANĄ CIĘŻKĄ ASTMĄ EOZYNOFILOWĄ, POMIMO STOSOWANIA DUŻYCH DAWEK KORTYKOSTEROIDÓW WZIEWNYCH W SKOJARZENIU Z DŁUGO DZIAŁAJĄCYMI β_2 -MIMETYKAMI¹



Dla pacjenta z ciężką astmą eozynofilową

niezależną od statusu atopii* i poziomu IgE

● Eozynofile $\geq 350/\mu\text{l}$

● 2 zaostrzenia wymagające zastosowania dGKS w ciągu ostatnich 12 miesięcy, pomimo leczenia wGKS + LABA w wysokich dawkach

lub

● Eozynofile $\geq 150/\mu\text{l}$

● 2 zaostrzenia w ostatnim roku pomimo leczenia wGKS + LABA w wysokich dawkach i dGKS systematycznie przez 6 miesięcy lub dłużej**

Długotrwałe BEZPIECZEŃSTWO
I SKUTECZNOŚĆ w leczeniu ciężkiej
astmy eozynofilowej potwierdzone
w 5-letniej obserwacji^{1,2}

REDUKCJA CZĘSTOŚCI ZAOSTRZEŃ
I DAWEK dGKS u pacjentów
z POZIOMEM EOZYNOFILÓW ≥ 150 ¹⁻⁴

Redukcja częstości zaostrzeń
BEZ WZGLĘDU NA STATUS ATOPII³

*Atopię zdefiniowano jako dodatnią reakcję w teście Phadiatop.

wGKS - wziewny glikokortykosteroid; dGKS - doustny glikokortykosteroid.

**skumulowana roczna dawka steroidów doustnych $\geq 1,0\text{g}$ (w przeliczeniu na prednizon)

1. FASENRA, Charakterystyka produktu leczniczego.

2. Korn S. i wsp. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9 (12): 4381-4392.

3. Jackson D.J. i wsp. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022; 10 (6): 1534-1544.e4.

4. Nair P. i wsp. N Engl J Med 376; 25: 2448-2458.

AstraZeneca 