

## Omalizumabo veiksmingumas gydant sunkią alerginę astmą

EFFICACY OF OMALIZUMAB IN THE TREATMENT OF SEVERE ALLERGIC ASTHMA

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Omalizumabas – tai monokloninis antikūnas prieš imunoglobuliną E (IgE) bei pirmasis biologinis pridėtinis vaistas sunkiai alerginei astmai gydyti. Klinikiniai tyrimai rodo, kad omalizumabo vartojimas žymiai sumažina sunkios alerginės astmos paūmėjimų dažnį bei pagerina gyvenimo kokybę.

**Reikšminiai žodžiai:** sunki alerginė astma, omalizumabas, IgE, eozinofilai.

**Summary.** omalizumab is a monoclonal antibody against immunoglobulin E (IgE), the first biologic developed for the treatment of severe allergic asthma. Clinical trials demonstrated a reduction of severe asthma exacerbations and improve the quality of life.

**Keywords:** severe allergic asthma, omalizumab, IgE, eosinophils.

### IVADAS

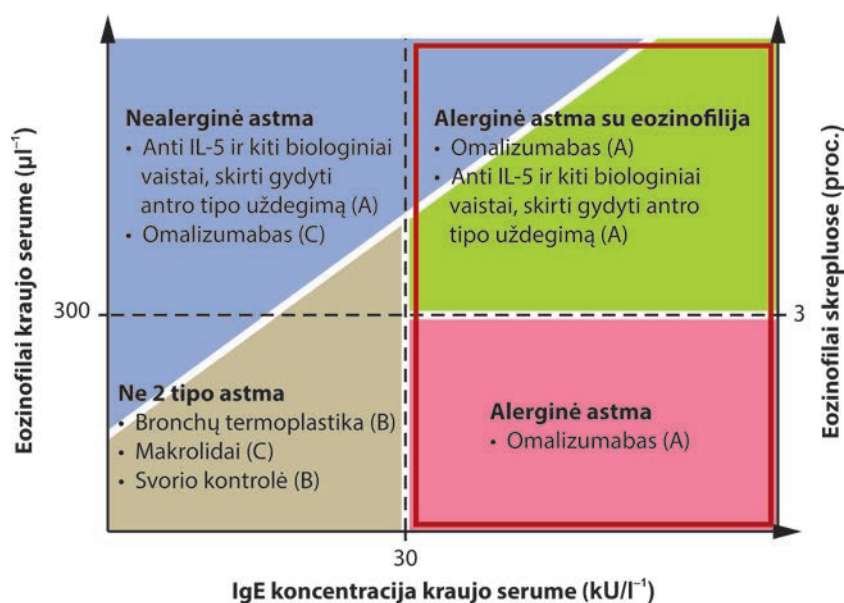
Sunki astma – tai didelė socialinė ir ekonominė sveikatos priežiūros problema. Sunkia astma serga iki 5 proc. visų sergančiųjų astma, nors tikslus skaičius nežinomas. Sunki astma – tai astma, kuriai gydyti per praėjusius metus buvo reikalinga 4–5 gydymo pakopa pagal GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*) arba per praėjusius metus  $\geq 50$  proc. laiko buvo vartojami sisteminiai gliukokortikoidai (GKK) tam, kad astma būtų kontroliuojama, arba, nepaisant šio gydymo, astma išliko nekontroliuojama [1]. Dažniausi sunkios astmos fenotipai yra sunki alerginė ir sunki eozinofilinė astma [2]. Šiuo metu būtent šie sunkios nekontroliuojamos astmos fenotipai gydomi biologine terapija (anti imunoglobulinu-E (anti-IgE), anti interleukinu-5 (anti IL-5) arba anti interleukinu-4 (anti IL-4)). Omalizumabas (*Xolair*<sup>®</sup>) – tai pirmasis vaistas, skirtas sunkios astmos biologinei terapijai. Omalizumabas yra rekombinantinės DNR technologijos būdu išgautas žmogui pritaikytas monokloninis antikūnas. Jis yra pridedamasis vaistas astmos simptomų kontrolei gerinti sergantiesiems sunkia alergine astma [4].

### IgE REIKŠMĖ ALERGINĖS ASTMOS FENOTIPE

Alerginės astmos patogenezės pagrindas yra padidėjusio jautrumo imuninė reakcija. Į įsijautričius kvėpavimo takus patekus

alergenai, išsivysto ankstyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimas. Pagrindinis šio proceso vaidmuo tenka IgE, kuris prisijungia prie didelio afiniteto receptorių antikūno Fc fragmento (Fc $\epsilon$ RI) ant putliųjų ląstelių ir bazofilų paviršiaus, dėl to sukeliama jų degranuliacija, mediatorių išsiskyrimas ir naujų aktyviųjų medžiagų gamyba.

Omalizumabas buvo pirmasis biologinės terapijos vaistas, padaręs pradžią individualizuotam sunkios astmos gydymui [5]. Omalizumabas selektyviai jungiasi su žmogaus IgE ir neleidžia jam jungtis su didelio afiniteto FC $\epsilon$ RI receptoriais, esančiais putliųjų, dendritinių ląstelių, bazofilų, makrofagų, B limfocitų ir



1 pav. Pridėtinės biologinės terapijos pasirinkimo diagrama atsižvelgiant į sunkios astmos fenotipą [5]

\* A, B, C – įrodymų lygmenys.

# Farmakoterapija

kitų ląstelių paviršiuje. Taip sumažėja alerginę kaskadą galinčio sukelti laisvojo IgE kiekis ir IgE receptorių raiška bazofiluose bei alergine astma sergančiųjų trachėjos ir bronchų pogleivio liaukinėse ląstelėse. Taip pat sumažėja IL-4 ir IL-5 gamyba Th2 limfocituose ir 2 tipo įgimtose limfoidinėse ląstelėse (angl. *Innate Lymphoid Cells 2*, ILC2), sąlygojanti sumažėjusią eozinofilų migraciją ir išgyvenamumą [5]. Gydant omalizumabu, mažėja IgE, IL-4 ir IL-5, dėl to sumažėja B limfocitų, bazofilų, Th2 limfocitų bei eozinofilų aktyvumas [7]. Tyrimais įrodyta, kad anti-IgE sąlygoja mažesnę putliųjų ląstelių aktyvumą, todėl, gydant omalizumabu, jau po 16 savaičių paprastai sustabdomas tiek ankstyvosios, tiek vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimas ir pagerinama simptomų kontrolė. Taigi, užblokavus IgE, visa uždegiminė alerginės astmos kaskada sustabdoma anksti ir daugelyje grandžių [7].

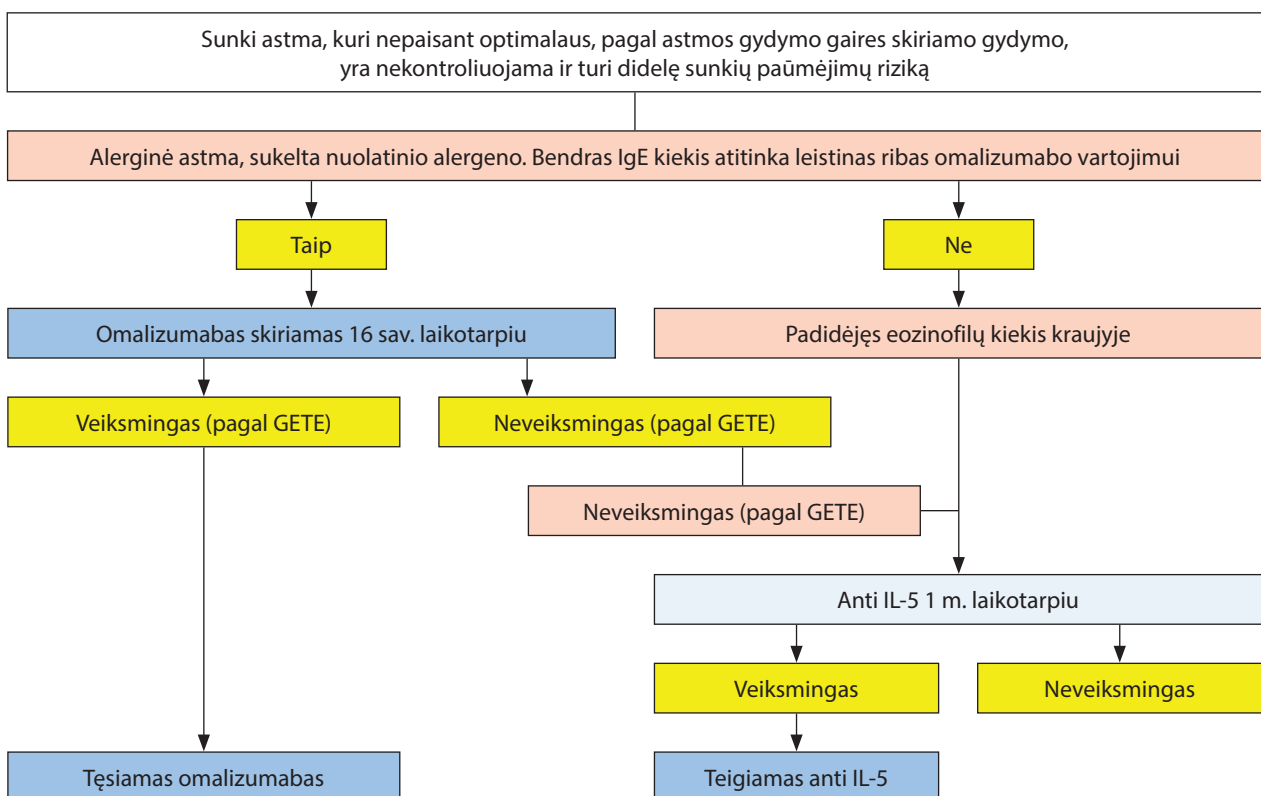
1 pav. pateikiamas gydymo pasirinkimas atsižvelgiant į sunkios astmos fenotipą. Atkreipiamas dėmesys į IgE reikšmę bei pagrindinę omalizumabo vartojimo indikaciją – sunki alerginė astma, esant padidėjusiam kraujo serumo IgE kiekiui (>30 kU/l) [5]. IgE reikšmė nealergiškiems pacientams neaiški, todėl reikia nuodugnių tyrimų, tačiau eozinofilija rodo galimą atsaką į anti IL-5. Ne 2 tipo ląstelių fenotipo pacientai neturi tikslingai parinkto gydymo, tačiau šiems pacientams gali padėti kitos pagalbinės priemonės.

## INDIVIDUALIZUOTAS SUNKIOS ASTMOS GYDYMAS

Sergantieji sunkia astma dažniausiai gydomi didelėmis dozių įkvepiamojo GK (IGK) ir ilgo veikimo  $\beta_2$  agonisto deriniu. Šiems pacientams dažnai prireikia trumpalaikių geriamųjų GKK kursų arba jie gydomi papildomai skiriant mažas palaikomąsias GKK dozes. Sunkia astma sergančiųjų liga dažnai išlieka nekontroliuojama nepaisant sudėtinio gydymo plano, gretutinių ligų gydymo bei provokuojančių ir ligą sunkinamųjų veiksnių vengimo. Manoma, kad sergančiojo sunkia astma priskyrimas kuriam nors fenotipui ir individualaus gydymo parinkimas pagerina astmos eigą bei sumažina vaistų šalutinį poveikį. Pagrindinis tikslas, gydant tokią ligą, yra paūmėjimų ir skubių hospitalizacijų retinimas [1, 2].

Klinikinėje praktikoje, gydant sergantįjį sunkia astma, dažnai iškyla klausimas, kurį vaistą parinkti. Remiantis ERS/ATS (Europos respiratologų ir Amerikos krūtinės draugijos) bei Lietuvos Suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis, kiekvienu atveju pirmiausia būtina įvertinti, ar astma susijusi su alergenu, kokia yra bendra IgE koncentracija, koks paciento kūno svoris, eozinofilų kiekis periferiniame kraujyje ir kt. [1].

2 pav. pateikiama J. Bousquet ir bendraautorių paprasta ir lengvai klinikinėje praktikoje pritaikoma



2 pav. Sunkios alerginės astmos gydymo biologiniais vaistais eiga [4]

\* GETE (angl. *the Global Evaluation of Treatment Effectiveness*).

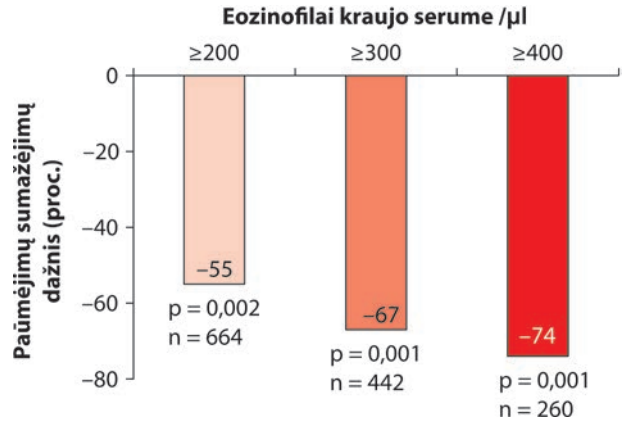
seka, kaip atrinkti ir gydyti sunkia alergine astma sergančiuosius pridėtine biologine terapija [4]. Jei nustatoma alerginė astma, sukelta nuolatinio alergeno ir bendrasis IgE kiekis atitinka leistinas omalizumabo vartojimo ribas, pirmojo pasirinkimo vaistas turėtų būti omalizumabas. Jei pacientas yra alergiškas ir eozinofilų skaičius kraujyje didesnis nei 300/μl, tokiu atveju sunkios astmos gydymas turėtų būti pradedamas taip pat skiriant omalizumabą. Nenustačius alergijos ir esant eozinofilų kiekiui kraujyje ≥300/μl, rekomenduojama sunkios astmos gydymą papildyti anti IL-5 arba anti IL-5Ra.

## OMALIZUMABO VEIKSMINGUMAS, ESANT SKIRTINGAI EOZINOFILŲ KONCENTRACIJAI KRAUJO SERUME

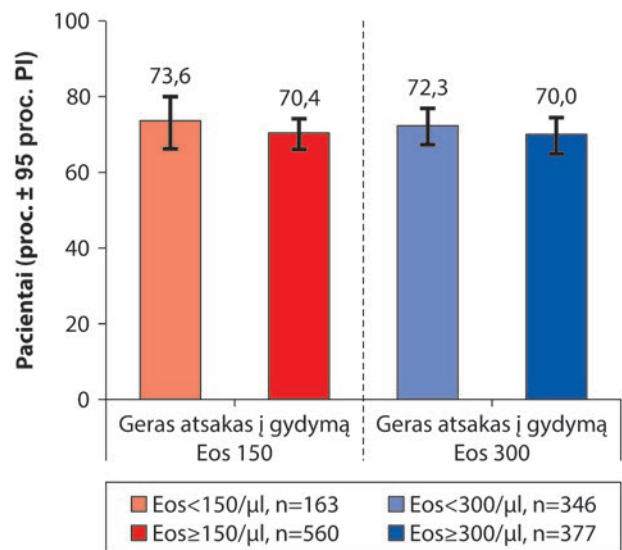
Anksčiau minėtų autorių duomenimis pirmojo pasirinkimo vaistas, gydant sunkią alerginę astmą, turėtų būtų anti-IgE. Taigi, kyla klausimas, kaip omalizumabas veikia, esant skirtingai eozinofilų koncentracijai kraujo serume. Padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje siejamas su sunkia astma ir yra astmos paūmėjimų predikcinis veiksnys pacientams, kurie jau gydomi IGK. Mažesnis eozinofilų aktyvumas, gydant omalizumabu, susijęs tuo, kad jis netiesiogiai sumažina IL-5 kiekį [9]. Itin didelės imties klinikiame tyrime buvo vertinamas periferinio kraujo eozinofilų skaičius, siekiant numatyti gydymo omalizumabu veiksmingumą [8]. Tyrimo rezultatai parodė, kad omalizumabas labiau sumažino astmos paūmėjimų skaičių tiems pacientams, kurių eozinofilų skaičius kraujyje buvo didesnis.

T. B. Casale ir bendraautorijų publikuotoje dviejų III fazės klinikinių tyrimų analizėje buvo vertinti veiksniai, kuriais remiantis numatomas gydymo omalizumabu atsakas, siekiant atrinkti pacientus, kurie turėtų didžiausią klinikinę gydymo naudą [10]. Šioje analizėje buvo surinkti duomenys iš dviejų dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų registracinių omalizumabo tyrimų (n=1071): 525 pacientai iš pirmo tyrimo [13], 546 iš antrojo [14]. Kiekvienas tyrimas praėjo dvi fazes: 16 savaičių pastovios dozės IGK vartojimas, po jos – 12 savaičių IGK mažinimo fazė. Skiriamas injekcijomis omalizumabas kas dvi ar keturias savaites, dozę paskaičiuojant pagal kūno svorį ir pirminę IgE koncentraciją. Pirminė šių tyrimų vertinamoji baigtis buvo sunkios astmos paūmėjimų skaičius, kuris apibūdinamas kaip būklė, kuomet reikia skirti GKK ar po dukart didesnę IGK dozę. Iš 1071 tiriamųjų 542 pateko į gydymo omalizumabu grupę, o 529 – į placebo. 16 savaičių pastovios IGK dozės fazėje paūmėjimų dažnis omalizumabo grupėje buvo 0,066, placebo – 0,147 – tai rodo, kad gydymas omalizumabu 55 proc. sumažino paūmėjimų dažnį (95 proc. PI (pasikliautinasis intervalas) 32–70 proc.; p=0,02) [10].

Paūmėjimų sumažėjimas, lyginant omalizumabo



3 pav. Paūmėjimų sumažėjimo dažnis (proc.) pagal eozinofilų kiekį kraujyje [10]



4 pav. Omalizumabas sumažina sunkios astmos paūmėjimų dažnį, nepriklausomai nuo eozinofilų skaičiaus (STELLAIR klinikinis tyrimas) [9]

Santrumpa: EOS – eozinofilai.

ir placebo grupes, labiau buvo išreikštas pacientams, kurių kraujyje didesnė eozinofilų koncentracija (≥300/μl) ir labiau išreikšti sunkios astmos simptomai (anamnezėje buvę apsilankymai Skubios pagalbos skyriuose, hospitalizacijos dėl sunkios astmos paūmėjimų, FEV<sub>1</sub><65 proc. būtinojo dydžio). Vidutinis paūmėjimų dažnio sumažėjimas, vartojant omalizumabą, vertinant pradinę eozinofilų koncentraciją kraujo serume atitinkamai: ≥ 200/μl, 55 proc. (95 proc. PI 25–73 proc.; p = 0,002); ≥ 300/μl, 67 proc. (95 proc. PI 36–84 proc.; p = 0,001) ir ≥ 400/μl, 74 proc. (95 proc. PI 40–88 proc.; p = 0,001) (3 pav.). Autoriai daro išvadą, kad omalizumabas veiksmingas nepaisant eozinofilų skaičiaus, tačiau geresnio veiksmingumo galima tikėtis, kai kraujo serume nustatoma aukštesnė eozinofilų koncentracija.

Įprastinėmis gydymo sąlygomis atliktas STELLAIR (angl. *Next Steps Toward personalized care: Evaluating responders to XoLAIR® treatment in patients with severe*

# Farmakoterapija

*allergic asthma*) klinikinis tyrimas, kuriame vertintas gydymo omalizumabu atsakas sergantiesiems sunkia astma, atsižvelgiant į eozinofilų skaičių prieš gydymą [9]. Šis didelės imties, daugiacentris, retrospektyvusis stebėsenos tyrimas, vykdytas 2015–2016 m. Prancūzijoje, parodė, kad omalizumabas buvo vienodai veiksmingas gydant sunkią alerginę astmą nepriklausomai nuo kraujo eozinofilų skaičiaus bei IgE koncentracijos (4 pav.).

## APIBENDRINIMAS

Omalizumabas yra veiksmingas pridėtinis biologinės terapijos vaistas sunkiai alerginei astmai gydyti, nepriklausomai nuo eozinofilų skaičiaus. Taip pat įrodyta, kad gydymas omalizumabu mažina sunkių astmos paūmėjimų dažnį, GKK ir IGKS dozes, gerėja astmos kontrolė ir pacientų gyvenimo kokybė [11]. Todėl gydant sunkią alerginę astmą pirmojo pasirinkimo biologinės terapijos vaistas turėtų būti nukreiptas prieš IgE.

Straipsnis parengtas bendradarbiaujant  
su SIA Novartis Baltics Lietuvos filialu  
B11904998229 04/2019

## LITERATŪRA

1. Biekšienė K, Malakauskas K, Danila E, Zablockis R, Blažienė A, Miliauskas S, ir kt. Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017. Prieiga per internetą: [http://www.pulmoalerg.lt/wp-content/uploads/2018/08/12pia\\_2017\\_pulmonologija\\_ir\\_alergologija\\_nr1\\_sunki\\_astma.pdf](http://www.pulmoalerg.lt/wp-content/uploads/2018/08/12pia_2017_pulmonologija_ir_alergologija_nr1_sunki_astma.pdf)
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43(2):343-73.
3. McCracken JL, Tripple JW, Calhoun WJ. Biologic therapy in the management of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016; 16(4):375-82.
4. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, Busse WW, Cruz AA, Djukanovic R, et al. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. *Eur Respir J*. 2017; 50(6).pii:1701782.
5. Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J*. 2016; 47(1):304-19.
6. Menzella F, Galeone C, Castagnetti C, Facciolongo N. Innovative treatments for severe refractory asthma: how to choose the right option for the right patient? *J Asthma Allergy*. 2017; 10:237-7.
7. Kopp M. Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11(2):101-6.
8. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(8):804-1.
9. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018; 51(5). pii: 1702523.
10. Casale TB, Chipps BE, Rosen K, Trzaskoma B, Haselkorn T, Omacho TA, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*. 2018; 73(2):490-7.
11. Busse WW, Massanari M, Kianifard F, Geba GP. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(10):2379-86.
12. Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, Sullivan J, Kasujee I. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. *Respir Med*. 2017; 124(1):36-43.
13. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti IgE recombinant humanizes monoclonal antibody for treatment of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(2):184-90.
14. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001; 18(2):254-61.