

## Sunkios alerginės astmos gydymas omalizumabu

THE TREATMENT OF SEVERE ALLERGIC ASTHMA WITH OMALIZUMAB

KRISTINA BIEKŠIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Omalizumabas – veiksmingas pridėtinis biologinis vaistas sunkiai alerginei astmai gydyti, nepriklausomai nuo prieš gydymą nustatyto eozinofilų kiekio kraujyje. Gydant omalizumabu mažėja paūmėjimų dažnis, geriamųjų ir įkvėpiamųjų gliukokortikoidų dozės. Omalizumabas pasižymi palankiu saugumo profiliu, juo galima gydyti ir vaikus, o poveikis yra ilgalaikis. **Reikšminiai žodžiai:** omalizumabas, sunki alerginė astma, eozinofilai.

**Summary.** Omalizumab is effective for the treatment of severe allergic asthma irrespective of pre-treatment blood eosinophil count. Omalizumab decreases the rate of exacerbation, the dose of systemic and inhaled glucocorticoids, increases the quality of life. Treatment with omalizumab safe, effectiveness long term, besides is the possibility to treat children.

**Keywords:** omalizumab, severe allergic asthma, eosinophil.

### IVADAS

Pastaraisiais metais susidomėjimas sunkia astma, jos diagnostika, gydymu bei moksliniais tyrimais labai didelis. Apie ją kalbama, diskutuojama daugelyje įvairaus profilio kongresų, konferencijų, seminarų, vykdomi klinikiniai bei moksliniai projektai. Šio susidomėjimo priežastis – naujos sunkios astmos gydymo galimybės biologine terapija.

Galime pasidžiaugti, kad nuo šių metų liepos mėnesio sunkios nekontroliuojamos astmos gydymas biologine terapija (omalizumabu ir mepolizumabu) jau kompensuojamas ir Lietuvoje.

Tiek pulmonologams, tiek šeimos gydytojams vis dar kyla klausimų, kada astma laikoma sunkia, pateikiame sunkios astmos apibrėžimą. Sunki astma – tai astma, kurios gydymui 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 (GK) tam, kad astma būtų kontroliuojama, arba, nepaisant šio gydymo, astma išliko nekontroliuojama [1–3].

Sunkia astma sergantys pacientai paprastai turi ilgą ligos istoriją, vartoja dideles įkvėpiamųjų gliukokortikoidų (IGK) dozes, geriamuosius gliukokortikoidus (GGK), kurie dažnai sukelia nepageidaujamus poveikius, serga gretutinėmis ligomis, patiria dažnus, sunkius, netgi gyvybei pavojingus ligos paūmėjimus, kurių metu būtinas intensyvus stacionarinis gydymas. Taip pat šiems pacientams yra padidėjusi mirties rizika [1].

Sunki astma yra labai įvairialypė. Dažniausi sunkios astmos fenotipai yra sunki alerginė ir sunki eozinofilinė astma. Šiuo metu būtent šie sunkios nekontroliuojamos astmos fenotipai gydomi biologine terapija (anti

imunoglobulinas-E (anti-IgE) arba anti interleukinas-5 (anti IL-5)). Kitų sunkios astmos fenotipų gydymas biologine terapija yra tyrimų fazėje [2].

Omalizumabas (Xolair®) – tai vaistas, pradėjęs biologinės terapijos erą sunkios astmos gydyme. Jis yra pridėdamasis vaistas astmos kontrolei gerinti sergantiems sunkia alergine astma. Sunkia alergine astma sergantiems pacientams paprastai būdinga ankstyva ligos pradžia, šeiminė astmos anamnezė, atopija, dermatitas, nosies polipai, padidėjęs IgE kiekis kraujo serume, padidėjusi azoto oksido frakcija iškvėpiamame ore (FeNO), eozinofilija kraujyje ir skrepliuose [1].

### OMALIZUMABO KLINIKINIS POVEIKIS

Omalizumabo klinikinis poveikis buvo plačiai ištirtas atsitiktinių imčių bei realios klinikinės praktikos tyrimuose. Dažniausiai šiuose tyrimuose buvo vertintas omalizumabo poveikis sunkios astmos paūmėjimų dažniui. Kaip parodė klinikinių tyrimų duomenys, gydant omalizumabu sumažėja sunkių astmos paūmėjimų [4–12]. Bendra klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo sunkia astma sergantys pacientai, duomenų analizė parodė, kad gydant omalizumabu 38,3 proc. sumažėjo astmos paūmėjimų dažnis, lyginant su placebo (atitinkamai – 0,910 ir 1,474,  $p < 0,0001$ ) [13].

Gydant omalizumabu, pacientams taip pat pavyko sumažinti arba nutraukti GK bei sumažinti IGK dozes [10, 14, 15]. Tyrimo, kuriame buvo vertinta omalizumabo, pridėto prie optimalaus astmos gydymo (OAG), įtaka GK dozės pokyčiams, rezultatai parodė, kad GK dozės pokytis buvo reikšmingai didesnis omalizumabo/OAG grupėje, lyginant su OAG grupe (–45 proc. palyginti su +18,3 proc.,  $p = 0,002$ ). Omalizumabo/OAG grupėje 37 pacientai (62,7 proc.)

# Farmakoterapija

sumažino GGK dozę arba nutraukę jų vartojimą, lyginant su 7 pacientais (30,4 proc.), vartojusiais OAG ( $p=0,013$ ) [14]. Kiti tyrimai, kuriuose vertinta gydymo omalizumabu įtaka IGG dozės mažinimui, rezultatai parodė, kad vidutinė IGG dozė, gydant omalizumabu, buvo reikšmingai mažesnė, lyginant su placebo grupe (75 proc. palyginus su 50 proc.  $p<0,001$ ). Reikšmingai daugiau pacientų omalizumabo grupėje IGG dozę sumažino  $\geq 50$  proc., palyginus su placebo grupe (72,4 proc. palyginus su 54,9 proc.  $p<0,001$ ) [10].

Omalizumabas išsiskiria iš kitų sunkios astmos biologinės terapijos vaistų turimais ilgalaikio gydymo poveikio ir saugumo vertinimo duomenimis [16–18]. Tyrimų duomenys rodo, kad ilgalaikis gydymas omalizumabu sumažino sveikatos priežiūros išlaidas (80 proc. sumažėjo stacionarinio gydymo atvejų ir 48,5 proc. vizitų į Skubiosios pagalbos skyrių), dėl astmos praleistų pamokų/darbo dienų skaičių, pagerėjo astmos kontrolė, kvėpavimo funkcija, taip pat omalizumabas buvo gerai toleruojamas [16], o šalutinių reakcijų dažnis nesiskyrė nuo placebo [17].

Naujausiuose klinikiniuose tyrimuose vertintas omalizumabo veiksmingumas gydant sunkią alerginę nekontroliuojamą astmą, priklausomai nuo eozinofilų kiekio kraujyje.

## OMALIZUMABO VEIKSMINGUMAS IR EOZINOFILŲ KIEKIS

Omalizumabo veikimas pasižymi tuo, kad jis jungiasi išskirtinai prie cirkuliuojančio IgE ir neleidžia jam jungtis su Fc $\epsilon$ RI (didelio afiniteto IgE receptoriui) ant bazofilų ir putliųjų ląstelių paviršiaus, todėl sumažėja alerginę kaskadą galinčio sukelti laisvojo IgE kiekis. Taip blokuojamas uždegiminių žymenų išsiskyrimas iš putliųjų ląstelių ir sumažėja uždegiminių ląstelių, ypač eozinofilų, telkimasis kvėpavimo takuose [19–21]. Tai parodė ir penkių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo sunkia alergine astma sergantys asmenys, gydyti omalizumabu, analizė. Įrodyta, kad omalizumabas buvo susijęs su reikšmingu periferinio kraujo eozinofilų kiekio sumažėjimu [20].

EXTRA tyrime ( $n=850$ ) buvo vertinama periferinio kraujo eozinofilų skaičiaus vaidmuo gydymo omalizumabu veiksmingumui numatyti. Tyrimo rezultatai parodė, kad omalizumabas labiau sumažino astmos paūmėjimų skaičių tiems pacientams, kurių eozinofilų skaičius kraujyje buvo didesnis. FeNO ir didelis periostino kiekis taip pat buvo atsako į gydymą omalizumabu predikciniai veiksniai [22].

Pastarųjų metų klinikiniai tyrimai parodė, kad ilgalaikis gydymas anti-IgE reikšmingai sumažino kvėpavimo takų sienelės storį ir retikulinės bazinės membranos sustorėjimą ir šis poveikis buvo nepriklausomas nuo eozinofilinės infiltracijos [19].

## STELLAIR studija

Šiais metais publikuota studija STELLAIR (angl. *Next Steps Toward personalised care: Evaluating responders to XoLAIR treatment in patients with SAA*) vertino gydymo omalizumabu veiksmingumą priklausomai nuo eozinofilų kiekio kraujyje prieš pradėdant gydymą [23]. Tai daugiacentris, retrospektyvusis tyrimas, vykdytas Prancūzijoje 2015–2016 m. Buvo analizuojami sunkia alergine astma sergančių pacientų, gydytų omalizumabu, medicininių įrašų duomenys.

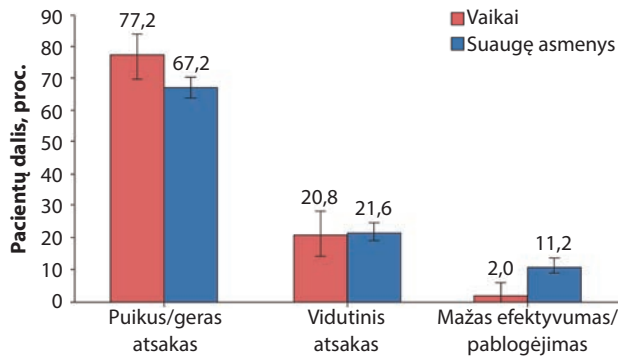
Įtraukimo į tyrimą kriterijai: bet kuris pacientas, daugiau nei šešerių metų amžiaus, sergantis sunkia nekontroliuojama alergine astma ir gydytas omalizumabu; dokumentuotas eozinofilų kiekis kraujyje metų laikotarpiu prieš pradėdant gydymą omalizumabu; dokumentuoti ligos paūmėjimai 12 mėn. laikotarpiu prieš pradėdant gydymą omalizumabu; dokumentuotas gydytojo gydymo omalizumabu veiksmingumo įvertinimas po 4–6 mėn. bei dokumentuoti ligos paūmėjimai gydymo laikotarpiu.

Gydymo omalizumabu atsakui vertinti taikyti trys kriterijai: 1) gydytojo įvertinimas pagal GETE (angl. *the Global Evaluation of Treatment Effectiveness*) penkių balų skalėje (1=puikiai (pilna astmos kontrolė); 2=gerai (žymus pagerėjimas); 3=vidutiniškai (pastebimas, bet ribotas pagerėjimas); 4=silpnai (be žymesnių pokyčių); 5=pablogėjimas); 2) metinio paūmėjimų skaičiaus sumažėjimas  $\geq 40$  proc.; 3) sudėtinis atsako vertinimas pagal abu minėtus kriterijus. Pagal GETE skalę, pacientai suskirstyti į patiriančius atsaką į gydymą (puikiai/gerai) (angl. „*responders*“) bei neturinčius gydymo atsako (vidutiniškai/silpnai/pablogėjimas) (angl. „*non responders*“).

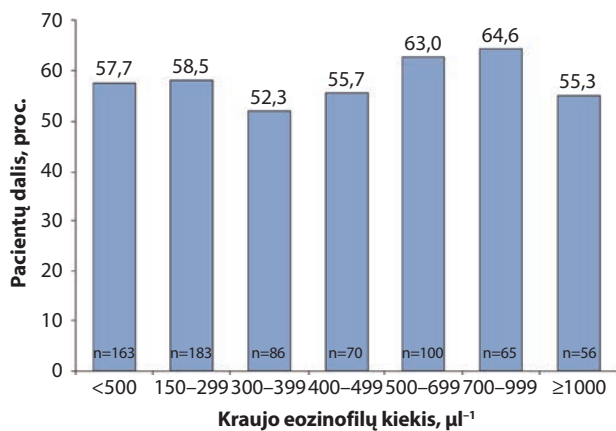
Atsakas į gydymą omalizumabu buvo vertintas priklausomai nuo eozinofilų kiekio kraujyje metų laikotarpiu prieš pradėdant gydymą omalizumabu. Į tyrimą buvo įtraukti 872 (723 suaugusieji  $\geq 18$  metų ir 149 vaikai (6–17 metų amžiaus)) sunkia alergine astma sergantys pacientai. Kraujyje eozinofilų  $\geq 300$  ląstelių  $\mu\text{l}^{-1}$  buvo 52 proc. suaugusiųjų ir 73,8 proc. vaikų. Remiantis gydytojo vertinimu, 67 proc. suaugusiųjų ir 77,2 proc. vaikų nustatytas atsakas į gydymą omalizumabu (1 pav.). Metinis paūmėjimų skaičius sumažėjo  $\geq 40$  proc. 71,1 proc. suaugusiųjų ir 78,5 proc. vaikų. 58,2 proc. suaugusiųjų ir 67,8 proc. vaikų gautas atsakas, vertinant pagal sudėtinį kriterijų (GETE ir paūmėjimų skaičiaus sumažėjimas  $\geq 40$  proc.).

Suaugusiesiems atsakas į gydymą omalizumabu, vertinant pagal GETE skalę, paūmėjimų sumažėjimą  $\geq 40$  proc. bei sudėtinį atsaką, buvo vienodas, nepriklausomai nuo eozinofilų kiekio, naudojant atskaitos tašką 300 arba 150 ląstelių  $\mu\text{l}^{-1}$ . Be to, vertinant sudėtinį atsaką, jis buvo vienodas tiek esant mažam eozinofilų kiekiui ( $<300$  ląstelių  $\mu\text{l}^{-1}$ ), tiek dideliame ( $>300$  ląstelių  $\mu\text{l}^{-1}$ ) (2 pav.).

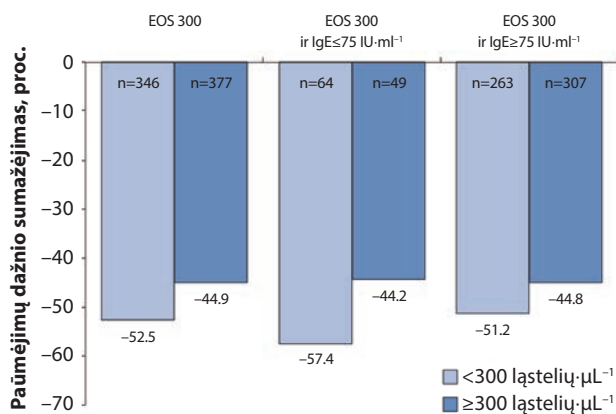
Sunkios alerginės astmos paūmėjimų procentinis su-



**1 pav. Bendras gydymo omalizumabu veiksmingumo įvertinimas (GETE) po 4–6 mėn. gydymo pagal amžiaus grupes (vaikai (6–17 metų amžiaus; n=149) ir suaugę asmenys (≥18 metų; n=723))**



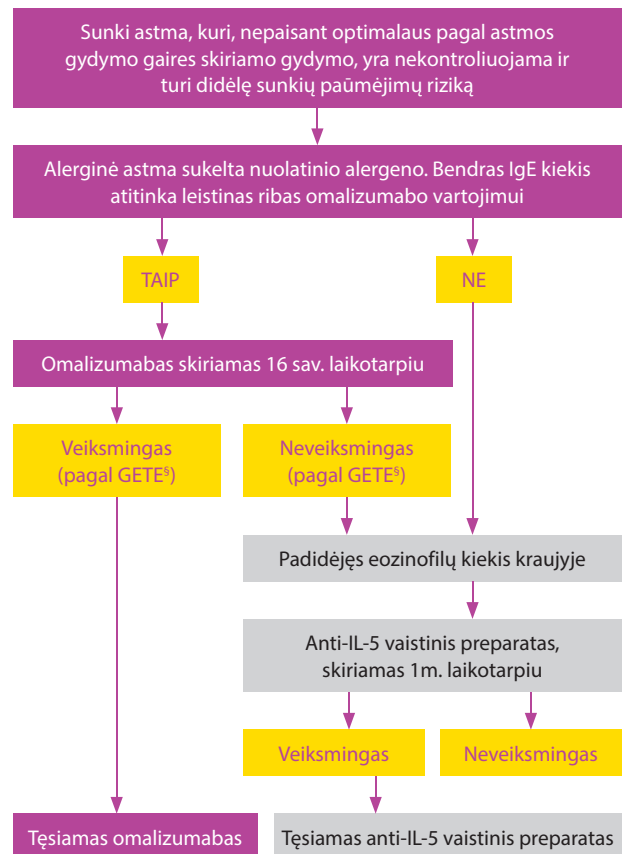
**2 pav. Sudėtinis suaugusiųjų (≥18 metų) atsakas į gydymą omalizumabu priklausomai nuo eozinofilų kiekio kraujyje pasiskirstymo bendrojoje populiacijoje**



**3 pav. Suaugusiųjų, sergančių sunkia alergine astma, paūmėjimų skaičiaus sumažėjimas priklausomai nuo eozinofilų (atskaitos dydis – 300 ląstelių  $\mu\text{l}^{-1}$ ) ir IgE (atskaitos dydis – 75 IU·ml<sup>-1</sup>) kiekio kraujyje**

mažėjimas pacientams, kurių kraujo eozinofilų kiekis <300 arba ≥300 ląstelių  $\mu\text{l}^{-1}$  ir  $\text{IgE} < 75$  arba  $\geq 75 \text{ IU}\cdot\text{ml}^{-1}$  pateikti 3 pav. ir rodo, kad omalizumabas yra veiksmingas visose šiose pacientų grupėse.

Pastebėta tendencija, kad rūkoriais ir metusiems rūkyti atsakas į gydymą omalizumabu buvo mažesnis nei nerūkantiems. Sudėtinis atsakas buvo pasiek-



**4 pav. Sunkios alerginės astmos gydymo biologine terapija seka**

tas 48,4 proc. rūkorių, 55,6 proc. buvusių rūkorių, 61,2 proc. – nerūkantiųjų.

## Sunki alerginė eozinofilinė astma. Kokią gydymą pasirinkti – anti-IgE ar anti-IL5?

Gydant sunkia alergine eozinofiline astma sergančius pacientus, dažnai iškyla klausimas, kurį vaistą pasirinkti – anti-IgE ar anti-IL-5. Apibendrinus turimus mokslinių tyrimų duomenis, pirmojo pasirinkimo pridėtinis biologinės terapijos vaistas, gydant sunkią alerginę eozinofilinę astmą, turėtų būti anti-IgE. 4 pav. pateikta Bousquet ir bendraautorijų [24] paprasta ir lengvai klinikinėje praktikoje pritaikoma seka, kaip pasirinkti ir gydyti pridėtine biologine terapija sunkia alergine astma sergančius pacientus.

## APIBENDRINIMAS

Omalizumabas yra veiksmingas pridėtinis biologinis vaistas sunkiai alerginei astmai gydyti, nepriklausomai nuo prieš gydymą nustatyto eozinofilų kiekio kraujyje. Gydant omalizumabu mažėja paūmėjimų dažnis, GGK ir IGGK dozės, gerėja astmos kontrolė ir gyvenimo kokybė. Omalizumabo veiksmingumas ir saugumas yra ilgalaikis. Sunkiai alerginei eozinofilinei nekontroliuojamai astmai gydyti pirmojo pasirinkimo biologinė terapija turėtų būti anti-IgE.

Straipsnis remiamas SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialo 2018/09 B11809880623

## 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> [žiūrėta 2018 09 03].
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. Erratum in: *Eur Respir J*. 2014; 43(4):1216.
3. Global initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2017. Available at: <http://www.ginasthma.com> [accessed 03 09 2018].
4. Hanania NA, Alban O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011; 154(9):573-82.
5. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011; 66(5):671-8.
6. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavina R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005; 60(3):309-16.
7. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. 2004; 59(7):701-8.
8. 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.
9. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004; 59(7):709-17.
10. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(2):184-90.
11. Solèr MI, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces et al. exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001; 18(2):254-61.
12. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(4):632-8.
13. D'Amato G, Salzillo A, Piccolo A, D'Amato M, Liccardi G. A review of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) as add on therapy for severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Ther Clin Risk Manag*. 2007; 3(4):613-9.
14. Siergiejko Z, Swiebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(11):2223-8.
15. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma. *Chest*. 2011; 139(1):28-35.
16. 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; 124:36-43.
17. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(1):162-9e.
18. Long AA, Fish JE, Rahmaoui A, Miller MK, Bradley MS, Taki HN, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in EXCELS: a cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103(3):212-9.
19. Papathanassiou E, Loukides S, Bakakos P. Severe asthma: anti-IgE or anti-IL-5? *Eur Clin Respir J*. 2016; 3:31813.
20. Massanari M, Holgate ST, Busse WW, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med*. 2010; 104(2):188-96.
21. Yalcin AD. An overview of the effects of anti-IgE therapies. *Med Sci Monit*. 2014; 20:1691-9.
22. 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.
23. 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.
24. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011; 66(5):671-8.