

Omalizumabo veiksmingumas gydant sunkią alerginę astmą

EFFECTIVENESS OF OMALIZUMAB IN SEVERE ALLERGIC ASTHMA

KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Omalizumabas tai veiksmingas pridėtinis vaistas sunkiai alerginei astmai gydyti. Gydant omalizumabu, mažėja paūmėjimų dažnis, mažėja ne tik geriamųjų, bet ir inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozės, gerėja gyvenimo kokybė. Ilgalaiskis gydymas omalizumabu yra veiksmingas ir pasižymi palankiu saugumo profiliu, be to, juo galima gydyti ir vaikus.

Reikšminiai žodžiai: anti IgE, omalizumabas, sunki alerginė astma.

Summary. Omalizumab is effective for the treatment of severe allergic asthma. Omalizumab decreases the rate of exacerbation, the dose not only of systemic, but also inhaled glucocorticoids, increases the quality of life. Long term treatment with omalizumab is effective and safe, besides is the possibility to treat children.

Key words: anti IgE, omalizumab, severe allergic asthma.

Sunki astma – tai didelė sveikatos priežiūros bei socialinė ir ekonominė problema. Sunkia astma serga iki 5 proc. visų astma sergančių asmenų. Sunki alerginė astma – vienas dažniausių sunkios astmos fenotipų [1, 2].

Omalizumabas (Xolair) – tai vaistas, atvėręs biologinės terapijos erą sunkios astmos gydyme. Omalizumabas yra rekombinantinės DNR technologijos būdu išgautas žmogui pritaikytas monokloninis antikūnas. Jis yra pridėdamasis vaistas astmos kontrolei gerinti sunkia alergine astma sergantiems pacientams [3].

Omalizumabo klinikinis poveikis buvo plačiai ištirtas atsitiktinių imčių klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo daugiau nei 3500 sunkia alergine astma sergančių pacientų [4–12] (1 lentelė).

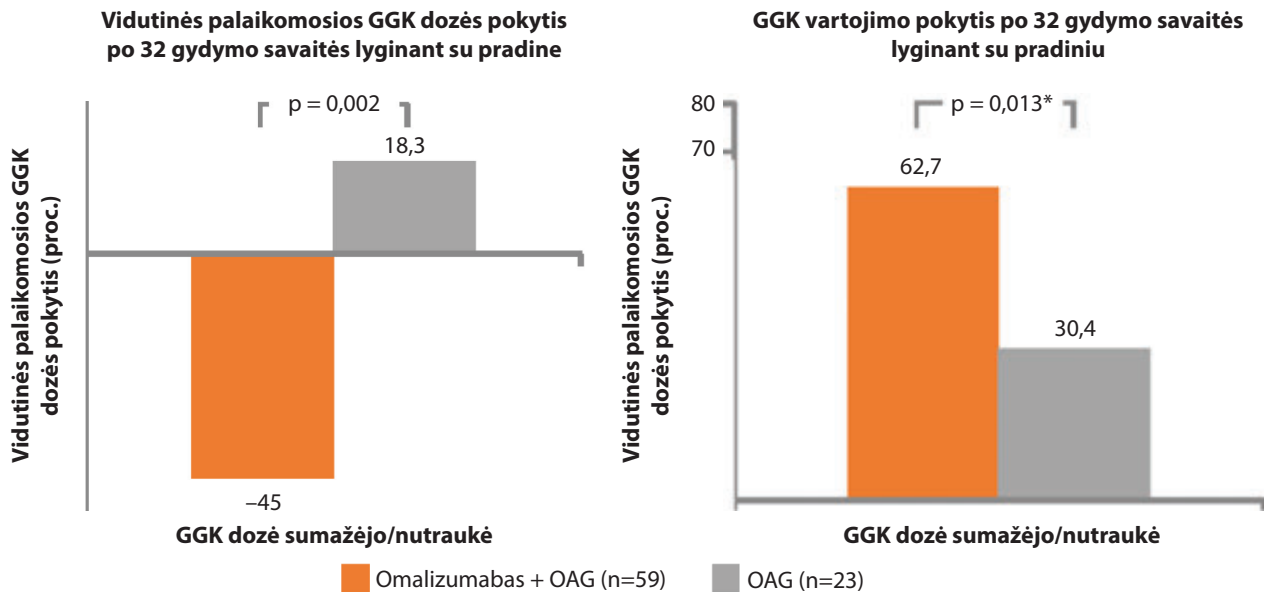
PAŪMĖJIMAI

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, gydant omalizumabu, sumažėja sunkių astmos paūmėjimų. Viename iš klinikinių tyrimų, INNOVATE (angl. *INvestigatioN of Omalizumab in Severe Asthma Treatment*), pirminis tikslas buvo kliniškai reikšmingų astmos paūmėjimų dažnis. Į klinikinį tyrimą buvo įtraukti 12–75 metų pacientai (n=419), sergantys sunkia nekontroliuojama alergine astma. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: vieni gavo dvigubai aklą gydymą omalizumabu (n=209), kiti (n=210) – placebo. Gydymo trukmė – 28 savaitės. Studijos rezultatai parodė, kad omalizumabo grupėje pacientai 26,2 proc. mažiau patyrė kliniškai reikšmingų astmos paūmė-

1 lentelė. Klinikiniai tyrimai, kuriuose tirtas omalizumabo veiksmingumas gydant sunkią alerginę astmą

Klinikinis tyrimas	Visi randomizuoti pacientai (n)	SAA* sergantys pacientai, n (proc.)	Gydymo trukmė (sav.)	Pirminis tikslas
EXTRA [4]	850	850 (100)	48	Paūmėjimų dažnis
EXALT [5]	404	404 (100)	32	Atsako dažnis (proc.)
INNOVATE [6]	419	419 (100)	28	Paūmėjimų dažnis
ETOPA [7, 8]	312	294 (94,2)	52	Paūmėjimų dažnis
SOLAR [9]	405	364 (89,9)	28	Paūmėjimų atvejai
Studija 008 [8, 10]	525	521 (99,6)	28	Paūmėjimų dažnis
Studija 009 [8, 11]	546	537 (98,4)	28	Paūmėjimų dažnis
Studija 011 [12]	246	246 (100)	32	IGK [^] dozės sumažėjimas
Iš viso	3707	3637 (98)	28–52	Daugiausia paūmėjimai

*SAA –sunki alerginė astma, [^]IGK–inhaliuojamieji gliukokortikoidai.



1 pav. Omalizumabas sumažina geriamųjų gliukokortikoidų poreikį sergantiesiems sunkia alergine astma

*p=0,013 (omalizumabas +OAG vs OAG); OAG – optimalus astmos gydymas

jimų nei placebo grupėje (0,68 ir 0,91, atitinkamai p=0,042). Gydymas omalizumabu 50 proc. sumažino sunkių astmos paūmėjimų dažnį lyginant su placebo (0,24 palyginus su 0,48, p = 0,002) bei 44 proc. vizitų į skubiosios pagalbos skyrių (0,24 palyginus su 0,43, p = 0,038). Taip pat omalizumabo grupėje pacientų, kurie pasiekė kliniškai reikšmingą (>0,5 balų) gyvenimo kokybės pagėrėjimą, buvo daugiau nei placebo grupėje (atitinkamai – 61 proc. ir 48 proc.; p = 0,008) [6].

Bendra klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo sunkia astma sergantys pacientai, duomenų analizė parodė, kad gydant omalizumabu, astmos paūmėjimų dažnis sumažėjo 38,3 proc. lyginant su placebo grupe (0,910 palyginus su 1,474, atitinkamai p<0,0001) [13].

GGK IR IGK VARTOJIMAS

Sunkia astma sergantys pacientai astmos kontrolei pasiekti ir išlaikyti dažnai turi vartoti geriamuosius gliukokortikoidus (GGK), kurie sukelia daug šalutinių poveikių. Siergiejko ir kt. paskelbė atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame buvo vertinamas omalizumabo, pridėto prie optimalaus astmos gydymo (OAG), poveikis GGK dozės pokyčiams. Pacientai (12–75 metų amžiaus), sergantys sunkia nekontroliuojama alergine astma, 32 savaites buvo gydyti omalizumabu ir OAG (n = 59) arba tik OAG (n = 23). Studijos rezultatai parodė, kad GGK dozės pokytis buvo reikšmingai didesnis OMA/OAG grupėje nei OAG grupėje (–45 proc. palyginus su +18,3 proc., p = 0,002). OMA/OAG grupėje, 37 pacientai (62,7 proc.) sumažino GGK dozę arba nutraukė jų vartojimą, lyginant su septyniais pacientais (30,4 proc.) vartojusiais OAG (p = 0,013) [14] (1 pav.).

Tačiau gydant omalizumabu, mažėja ne tik GGK, bet

ir inhaliuojamųjų (IGK) dozės. Busse ir kt. paskelbė III fazės dvigubai akla, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 525 sunkia alergine astma sergantys ir IGK gydomi pacientai. 16 savaičių buvo skiriama pastovi IGK dozė, o kitas 12 savaičių IGK dozė buvo palaipsniui mažinama. Paskutines keturias gydymo savaites pacientai vartojo mažiausią veiksmingą palaikomąją IGK dozę. Tyrimo rezultatai parodė, kad vidutinė IGK dozė reikšmingai sumažėjo gydant omalizumabu lyginant su placebo (75 proc. palyginus su 50 proc. p<0,001). Reikšmingai daugiau pacientų omalizumabo grupėje IGK dozę sumažino ≥50 proc. palyginus su placebo grupėje (72,4 proc. palyginus su 54,9 proc. p<0,001). IGK visai nutraukė 106 (39,6 proc.) iš 268 pacientų, gydytų omalizumabu, ir 49 (19,1 proc.) iš 257 placebo grupės (p<0,001) [10] (2 pav.).

Aštuonių klinikinių omalizumabo tyrimų bendra analizė (išviso 3429 pacientai; 1883 vartojo omalizumabą, 1546 – placebo) rezultatai parodė, kad pacientai, gydyti omalizumabu, buvo labiau linkę nutraukti GK vartojimą arba sumažinti jų dozes nei placebo grupėje (41,8 proc. palyginus su 21,0 proc.) (rizikos santykis (RS) 1,80, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI), 1,42–2,28). Taip pat daugiau pacientų, gydytų omalizumabu, pavyko sumažinti GKK dozę >50 proc. nei vartojusiųjų placebo (76 proc. palyginus su 56,0 proc.) (RS 1,34, 95 proc. PI, 1,23–1,46) [15].

ILGALAIKIS OMALIZUMABO POVEIKIS

Daugelis atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, įrodžusių omalizumabo klinikinį veiksmingumą, truko iki vienerių metų. Tačiau omalizumabas išsiskiria iš kitų sunkios astmos biologinės terapijos vaistų turimais

Farmakoterapija

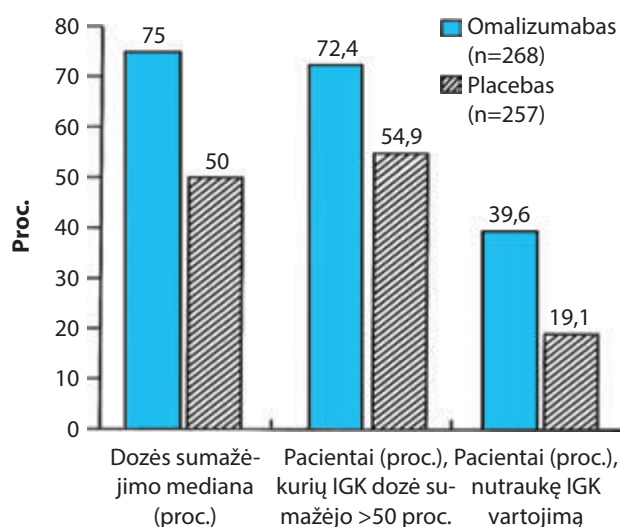
ilgalaikio gydymo poveikio ir saugumo vertinimo duomenimis. Neseniai paskelbtas klinikinės praktikos tyrimas [16], kurio metu vertintas omalizumabo veiksmingumas ir saugumas gydant sunkia astma sergančius pacientus penkerius metus. Šio tyrimo duomenys parodė, kad ilgalaikis gydymas omalizumabu sumažino sveikatos priežiūros išlaidas (80 proc. sumažėjo hospitalizacijų, 48,5 proc. – vizitų į skubiosios pagalbos skyrių), 76,7 proc. vartojamų GGK dozę, dėl astmos praleistų pamokų, darbo dienų skaičių, pagerėjo astmos kontrolė, kvėpavimo funkcija. Ilgą laiką vartojamas omalizumabas buvo gerai toleruojamas.

Ledford ir kt. paskelbto klinikinio tyrimo tikslas – įvertinti, ar ilgalaikio gydymo omalizumabu veiksmingumas išlieka ir jį nutraukus, bei ištirti, ar toliau tęsiant gydymą omalizumabu išlieka jo poveikis. Į tyrimą įtraukti pacientai, gydyti omalizumabu apie penkerius metus (n=176). 88 iš jų toliau tęsė gydymą omalizumabu, o kiti 88 nutraukė ir gavo placebo. Nepatyrusių astmos paūmėjimų pacientų buvo daugiau omalizumabo vartojimą tęsusiujų grupėje (n=59 (67 proc.)) nei nutraukusiųjų (n=42 (47,7 proc.)). Laikotarpis iki pirmo astmos paūmėjimo buvo ilgesnis (3 pav.), simptomų kontrolė geresnė omalizumabo grupėje nei placebo. Ilgalaikis gydymas omalizumabu buvo saugus, o šalutinių reiškinių dažnis nesiskyrė nuo placebo [17]. EXCELS (angl. *The Epidemiologic Study of Xolair (omalizumab): Evaluating Clinical Effectiveness and Long-term Safety in Patients with Moderate-to-Severe Asthma*) klinikinis tyrimas vertino ilgalaikio gydymo (penkeri metai) omalizumabu galimą poveikį piktybi-

nių navikų išsivystymui. Tyrimo rezultatai parodė, kad, gydant omalizumabu, piktybinių navikų dažnis omalizumabo ir ne omalizumabo grupėse nesiskyrė [18].

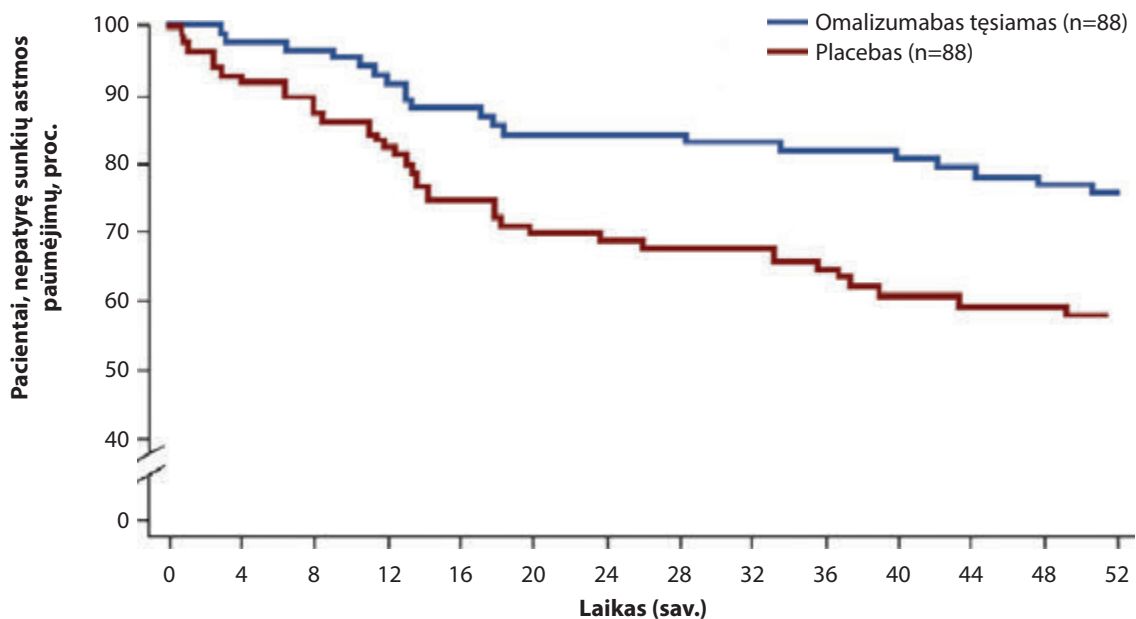
OMALIZUMABAS VAIKŲ AMŽIUJE

Daliai sunkia alergine astma sergančių vaikų nepavyksta ligos kontroliuoti nepaisant skiriamo gydymo didelėmis IGK dozėmis ir ilgo veikimo β_2 -agonistais, neretai gydymą tenka papildyti GGK. Kulus ir kt. paskelbė atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą, kurio tikslas – įver-



2 pav. Omalizumabas sumažino inhaliuojamųjų gliukokortikoidų poreikį

Trumpiniai: IGK – inhaliuojamieji gliukokortikoidai.



	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Omalizumabas tęsiamas, n	88	85	81	77	73	69	68	68	67	65	63	62	60	45
Placebas, n	88	79	75	67	60	56	54	53	52	48	44	42	42	31

3 pav. Laikotarpis iki pirmo astmos paūmėjimo ilgesnis tęsiant gydymą omalizumabu

tinti omalizumabo veiksmingumą ir saugumą gydant vaikus (6–<12 metų), sergančius sunkia alergine astma. Tyrimas truko 52 savaites (24 savaites GKK dozė buvo stabili, o likusias 28 savaites buvo palaipsniui mažinama). Į tyrimą įtraukti 246 pacientai (omalizumabo grupėje – 166, placebo grupėje – 80). Per 24 gydymo fiksuota GKK dozė savaites, omalizumabas 34 proc. sumažino kliniškai reikšmingų paūmėjimų lyginant su placebo (0,42 palyginus su 0,63; $p = 0,047$). Bendrai per 52 savaites paūmėjimų dažnis sumažėjo 50 proc. ($p < 0,001$). Omalizumabas pasižymėjo palankiu saugumu vaikams, o šalutinių poveikių dažnis nesiskyrė nuo placebo [19].

Omalizumabo veiksmingumas ir saugumas vaikų amžiuje įrodytas ne tik atsitiktinių imčių, bet ir klinikiniais tyrimais. Vienerių metų trukmės klinikinės praktikos tyrime tirti jaunesni nei 18 metų pacientai, kuriems patvirtinta sunki alerginė astma ir skirtas gydymas omalizumabu 2006–2009 m. Pacientai daugiau nei 12 mėn. stebėti tretinio lygio paslaugas teikiančiose sveikatos priežiūros įstaigose. Tyrimo rezultatai parodė, kad, gydant omalizumabu, žymiai pagėrėjo astmos kontrolė: gydymo pradžioje geros astmos kontrolės neturėjo nė vienas, astma buvo dalinai kontroliuojama 18 proc. ir nekontroliuojama 82 proc. tiriamųjų. Tyrimo pabaigoje atitinkamai – 67,25 ir 8 proc. ($p < 0,001$). Astmos paūmėjimų dažnis sumažėjo 72 proc. (nuo 4,4 (3,7–5,2) per praėjusius metus iki 1,25 (0,55–1,95) gydymo metais ($p < 0,0001$). Per metus IGK dozė sumažėjo 30 proc. (–284–(–140) μg) [20].

Gydant omalizumabu vaikus sumažėja ir GGK dozė. Brodlije ir kt. atliktame klinikiniame tyrime dalyvavo 34 vaikai, sergantys sunkia astma ir vartojantys GGK (vidutinis amžius – 12 metų). Po 16 savičių gydymo omalizumabu prednizolono dozė sumažėjo nuo 20 iki 5 mg ($n = 34$, $p < 0,0001$, įskaitant septynis vaikus, kurie visai nutraukė prednizolono vartojimą) [21].

ANTI-IGE IR ANTI-IL-5

Dažnai išskylantis klausimas, gydant sunkia alergine eozinofiline astma sergančius pacientus, kurį vaistą pasirinkti – imunoglobulino E antikūnus (anti-IgE) ar interleukino 5 antikūnus (anti-IL-5). Omalizumabas jungiasi išskirtinai prie cirkuliuojančio IgE ir neleidžia jam jungtis su Fc ϵ 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, pritraukimas į kvėpavimo takus [22–24].

Penkių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo sunkia alergine astma sergantys asmenys, gydyti omalizumabu, analizė parodė, kad omalizumabas

buvo susijęs su reikšmingu periferinio kraujo eozinofilų kiekiu sumažėjimu [23]. Kitoje EXTRA studijoje ($n = 850$) buvo vertinama periferinio kraujo eozinofilų skaičiaus, kaip predikcinio veiksnio, vaidmuo gydymo omalizumabu veiksmingumui numatyti. Studijos rezultatai parodė, kad omalizumabas labiau sumažino astmos paūmėjimų skaičių tiems pacientams, kurių eozinofilų skaičius kraujyje buvo didesnis. Iškvėpto azoto monoksido frakcija (FeNO) ir didelis periostino kiekis taip pat buvo atsako į gydymą omalizumabu predikciniai veiksniai [25].

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.

DREAM klinikinio tyrimo, kuriame buvo vertinamas mepolizumabo veiksmingumas gydant sunkią eozinofilinę astmą, duomenys parodė, kad IgE koncentracija ir atopija nebuvo susiję su atsaku mepolizumabui [22].

Apibendrinus mokslinius duomenis, pirmojo pasirinkimo pridėtinis biologinės terapijos vaistas gydant sunkią alerginę eozinofilinę astmą turėtų būti anti-IgE.

APIBENDRINIMAS

Omalizumabas yra veiksmingas pridėtinis vaistas sunkiai alerginei astmai gydyti. Gydant omalizumabu, mažėja paūmėjimų dažnis, GGK ir IGK dozės, gėrėja astmos kontrolė ir gyvenimo kokybė. Ilgalaikis gydymas omalizumabu yra veiksmingas ir saugus, be to juo galima gydyti ir vaikus. Esant sunkiai alerginei eozinofilinei astmai, pirmojo pasirinkimo biologinė terapija turėtų būti anti-IgE.

Straipsnis remiamas Novartis Pharma Services Inc. atstovybės

09/2017 B11709697558

LITERATŪRA

1. Biekšienė K, Malakauskas K, Danila E, Zablockis R, Blažienė A, Miliuskas S, ir kt. Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017. Prieiga per internetą: <http://www.pulmoalerg.lt>.
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>.
4. Hanania NA, Alpan 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, Siegiejko Z, Wiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistence of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. Allergy. 2011; 66(5):671–8.
6. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert 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, Alary 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. Soler M, 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, et al. 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, Świebocka 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, Kasjee I. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. *Respir Med*. 2017; 124(1):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):162–9.
 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. Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler Taylor A, Fernandez Vidaurre C, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(6):1285–93.
 20. Deschildre A, Marguet C, Salleron J, Pin I, Rittié JL, Derelle J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J*. 2013; 42(5):1224–33.
 21. Brodlie M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *BMJ*. 2012; 97(7):606–9.
 22. Papathanassiou E, Loukides S, Bakakos P. Severe asthma: anti-IgE or anti-IL-5? *Eur Clin Respir J*. 2016; 3:31813.
 23. 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.
 24. Yalcin AD. An overview of the effects of anti-IgE therapies. *Med Sci Monit*. 2014; 20:1691–9.
 25. 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):804–11.