

# Xolair w praktyce klinicznej

## Xolair in clinical practice

BARBARA ROGALA, ALICJA KASPERSKA-ZAJĄC

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej ŚAM w Zabrze

### Streszczenie

Przeciwciało monoklonalne anti-IgE, omalizumab (Xolair, Novartis Pharma AG) dodane do standardowej terapii alergicznej astmy oskrzelowej o umiarkowanym i ciężkim przebiegu powoduje istotne złagodzenie objawów, zmniejszenie liczby zaostrzeń, poprawę jakości życia, mniejsze zużycie leków objawowych oraz steroidów. Największe korzyści z terapii tym lekiem odnoszą chorzy na ciężką i trudną astmę, u których objawy są niedostatecznie kontrolowane pomimo stosowania optymalnego leczenia.

**Słowa kluczowe:** *omalizumab, astma, nieżyt nosa*

### Summary

Monoclonal anti-IgE antibody, omalizumab (Xolair, Novartis Pharma AG) as an add-on to current therapy of moderate-to-severe persistent asthma significantly alleviated the symptoms of the disease, enabled better disease control, improved quality of life, reduced rescue medication doses, exerted steroid-sparing effect. Omalizumab should be considered in patients with severe and persistent asthma who continue to show symptoms of inadequately controlled asthma despite optimal therapy.

**Key words:** *omalizumab, asthma, allergic rhinitis*

© *Alergia Astma Immunologia*, 2006, 11(2): 83-86

[www.mediton.pl/aai](http://www.mediton.pl/aai)

Nadesłano: 15.05.2006

Zakwalifikowano do druku: 16.05.2006

**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

Barbara Rogala  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii  
Klinicznej ŚAM, 41-800 Zabrze, ul. 3 Maja 13-15  
tel. (32) 271-81-10, fax (32) 273-60-55, e-mail: [b\\_rogala@pro.onet.pl](mailto:b_rogala@pro.onet.pl)

Ponad 300 milionów ludzi na świecie choruje na astmę, a prognozuje się, że liczba ta wzrośnie o 100 mln w ciągu najbliższych dwudziestu lat. Rozwój przemysłu farmaceutycznego, dostarczającego coraz lepszych leków, nie rozwiązał problemu leczenia astmy i innych chorób alergicznych. Dlatego też pojawienie się na rynku farmaceutycznym przeciwciała monoklonalnego anti-IgE, omalizumab (Xolair, Novartis Pharma AG, Bazylea, Szwajcaria), którego mechanizm działania interferuje z patogenezą tych chorób, budzi duże nadzieje i stanowi wielki przełom w ich leczeniu.

Większość przypadków astmy, włączając w to choroby na astmę przewlekłą ciężką, jest patogenetycznie związana z alergią zależną od IgE. Immunoglobulina ta, odpowiedzialna zarówno za inicjację, jak i rozwój alergicznej reakcji zapalnej, stanowi cel terapii astmy i innych chorób alergicznych. Wyniki badań wskazują, że przeciwciało anti-IgE, wiążąc się z wolnym IgE, oddziałuje supresyjnie na reakcje zależne od IgE, co w konsekwencji przekłada się na skuteczność kliniczną [1].

Omalizumab jest mysim, rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym anti-IgE klasy IgG1, które łączy się swoiście izotypowo z trzecią dome-

ną Ce3 fragmentu Fc wolnej IgE, co uniemożliwia jej wiązanie z receptorami FcεRI i FcεRII na komórkach docelowych, hamując w ten sposób inicjację kaskady procesów immunologiczno-zapalnych prowadzących do klinicznej manifestacji alergii [2,3,4]. W wyniku terapii tym lekiem dochodzi również do zmniejszenia do 97% ekspresji receptorów Fc1RI na bazofilach i mastocytach [5,6]. Konsekwencją wiązania wolnej IgE przez omalizumab jest hamowanie wczesnej i późnej reakcji alergicznej [7,4], co powoduje istotny spadek nadreaktywności oskrzeli zarówno po prowokacji swoistej i nieswoistej u chorych na astmę oskrzelową [8,9].

Połączenie IgE ze swoistym receptorem wpływa na odpowiedź wielu typów komórek, na których znajdują się receptory dla IgE, dlatego też efekty zablokowania funkcji IgE przez anti-IgE są różnorodne [7,4]. Blokowanie wiązania IgE z receptorami Fc1RI na komórkach dendrytycznych utrudnia prezentację alergenu limfocytom T [10], natomiast zarówno wyeliminowanie wolnej IgE, jak i zmniejszenie ekspresji receptorów dla tej immunoglobuliny na komórkach tucznych i bazofilach zmniejsza ich aktywność i degranulację [5,7].

Omalizumab nie aktywuje komórek docelowych reakcji alergicznej, ponieważ nie wiąże się z receptorami FcεRI i FcεRII oraz z IgE już przyłączoną do tych komórek. Dzieje się tak dlatego, że IgE wiąże się z trzecią domeną Fcε, a więc tą domeną, która warunkuje wiązanie IgE z receptorem wysokiego powinowactwa dla IgE (FcεRI) [2,12]. Ponadto, ma niską immunogenność, ponieważ zawiera jedynie 5% mysich składowych i nie powoduje powstawania patogennych kompleksów immunologicznych (powstające kompleksy anty-IgE: IgE są małe, nie wiążą dopełniacza i nie odkładają się w tkankach) [13,14]. Są to cenne zalety tego leku, które zapewniają optymalny margines bezpieczeństwa terapii anty-IgE. Udowodniono w badaniach doświadczalnych i klinicznych, że Omalizumab powoduje szybkie i bardzo znaczące, do 1% wartości wyjściowej obniżenie stężenia wolnej IgE w surowicy [12,5]. Efekt ten jest odwracalny po przerwaniu terapii [15]. Zdolność Omalizumabu do obniżania stężenia wolnej IgE w surowicy zależy od dawki leku i masy ciała pacjenta oraz wyjściowego stężenia IgE.

#### **Kluczowe badania kliniczne oceniające skuteczność omalizumabu w leczeniu astmy oskrzelowej**

Skuteczność i bezpieczeństwo omalizumabu podawanego podskórnie chorym na astmę umiarkowaną i ciężką potwierdzono w badaniach III fazy randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanych placebo [16,17,18]. W badaniach tych wzięli udział chorzy w wieku od 6 do 76 lat, chorujących na astmę oskrzelową o umiarkowanym i ciężkim przebiegu, uczulonych na powszechne alergeny środowiskowe [16,17,18]. Wszyscy chorzy otrzymywali kortykosteroidy wziewne (część chorych, otrzymywała również kortykosteroidy doustne) oraz leki z grupy beta<sub>2</sub>-agonistów. U wszystkich osób włączanych do badania wyjściowe stężenia całkowitego IgE wynosiło od 30 do 700 IU/ml. Dawkę leku ustalano na podstawie masy ciała i wyjściowego stężenia całkowitego IgE. Lek ten podawano podskórnie co 2 lub 4 tygodnie w dawce 150-375 mg; co najmniej 0,016 mg/kg/IgE(IU/ml) i maksymalnie 750 mg w ciągu 4 tygodni. W pierwszym etapie badania (*steroid stable phase* – faza ze stałą dawką steroidów) przez pierwsze 16 tygodni podawano steroidy łącznie z omalizumabem lub placebo. W drugim etapie badania (*steroid reduction phase* – faza z redukcją dawki steroidów) trwającym 12 lub 16 tygodni podjęto próby stopniowego zmniejszania dawki kortykosteroidów do najmniejszej pozwalającej na kontrolę objawów astmy. Wyniki tych badań potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego leku zarówno u dzieci, jak i dorosłych chorujących na astmę umiarkowaną i ciężką. W badaniach tych wykazano, iż omalizumab:

- wykazuje oszczędzający efekt w stosunku do glikokortykosteroidów. Omalizumab znamienne zmniejszał zapotrzebowanie na wziewne glikokortykosteroidy

w porównaniu z grupą kontrolną (placebo) ( $p < 0,001$ ), a część chorych całkowicie odstawiła leczenie tymi lekami;

- powoduje zmniejszenie liczby zaostrzeń w okresie przyjmowania stałej dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz w fazie jej zmniejszania ( $p < 0,001$ ) (zaostrzenie choroby definiowano jako pogorszenie choroby wymagające podania glikokortykosteroidów systemowo lub podwojenia początkowej dawki glikokortykosteroidów wziewnych). We wszystkich badaniach większość zaostrzeń leczono ambulatoryjnie, przy pomocy steroidów systemowych. Natomiast nie obserwowano zmniejszenia liczby zaostrzeń u pacjentów, u których FEV<sub>1</sub> był większy niż 80% w czasie randomizacji, oraz w podgrupie chorych wymagających leczenia doustnymi glikokortykosteroidami;
- powoduje poprawę wskaźników czynnościowych układu oddechowego (PEF i FEV<sub>1</sub>), zmniejszenie zapotrzebowania na wziewne beta<sub>2</sub>-mimetyki, zmniejszenie objawów astmy (poprawa wskaźnika objawy/leki), poprawę jakości życia.

Przeprowadzono również 2 duże metaanalizy [19,20] celem oceny wpływu terapii omalizumabem na częstość ciężkich zaostrzeń astmy oskrzelowej. Corren i wsp. [19] dokonali metaanalizy wyników trzech badań III fazy [16,17,18], obejmującej łącznie 1405 chorych. Wykazano, iż częstość niezaplanowanych wizyt lekarskich, udzielanej pomocy w oddziale pomocy doraźnej oraz hospitalizacji z powodu ciężkich zaostrzeń objawów astmy była istotnie niższa w grupie leczonej omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną. ( $p < 0,01$ ,  $p = 0,05$ ,  $p < 0,01$  odpowiednio) [19]. Bousquet i wsp. [20] dokonali metaanalizy siedmiu badań (5 badań randomizowanych, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo i 2 badania randomizowane otwarte), obejmujących łącznie 4308 chorych na astmę ciężką, w tym 2511 leczonych omalizumabem, potwierdzając wyniki poprzedniej metaanalizy. Omalizumab powodował zmniejszenie liczby zaostrzeń astmy o 38% w porównaniu z grupą kontrolną ( $p < 0,0001$ ) oraz zmniejszał częstość hospitalizacji o 52%, nieplanowanych wizyt u lekarza o 47% i częstość udzielania pomocy w izbie przyjęć o 61%. Ponadto wykazano, iż skuteczność omalizumabu w zapobieganiu zaostrzeniom astmy nie jest zależna od wieku pacjentów, ich płci, schematu podawania tego leku, wyjściowego stężenia w surowicy IgE, jednakże sugerowano, iż większe korzyści mogą odnieść chorzy z cięższym przebiegiem choroby. Omalizumab jest tym skuteczniejszy, im cięższy jest przebieg astmy. Ta metaanaliza [11] i wyniki badania INNOVATE [20] wskazują, że szczególną korzyść z leczenia omalizumabem mogą odnieść chorzy na ciężką postać tej choroby, u których objawy są niedostatecznie kontrolowane pomimo stosowania optymalnego leczenia. Chorzy ci stanowią grupę wysokiego ryzyka występowania zagrażających życiu zaostrzeń choroby. Badanie INNOVATE jest badaniem

wieloośrodkowym randomizowanym, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo przeprowadzonym u chorych na astmę o ciężkim przebiegu, której objawy były źle kontrolowane pomimo optymalnego leczenia wysokimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów i LABA (4 poziom terapii wg GINA). Terapia omalizumabem zmniejszała częstość zaostrzeń choroby i liczbę doraźnych interwencji lekarskich [20].

Reasumując, z dotychczas przeprowadzonych i udośćnionych wyników badań klinicznych wynika, iż włączenie do leczenia omalizumabu u chorych na astmę przewlekłą o ciężkim i umiarkowanym przebiegu pozwala na zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń, zmniejszenie dawek steroidów wziewnych, objawów, zużycia beta<sub>2</sub>-antagonistów, poprawę parametrów wentylacji płuc i jakości życia. Ponadto, lek ten zmniejsza częstość hospitalizacji i nieplanowanych wizyt u lekarza. Jest tym skuteczniejszy, im cięższy jest przebieg astmy.

#### **Kluczowe badania kliniczne oceniające skuteczność omalizumabu w leczeniu chorych na astmę współistniejącą z alergicznym nieżytem nosa**

W 28-tygodniowym badaniu SOLAR, wieloośrodkowym, równoległym z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo, oceniano skuteczność omalizumabu w leczeniu chorych z objawami astmy oskrzelowej i alergicznego nieżytku nosa [21]. Badaniem objęto 405 chorych na przewlekłą astmę oskrzelową o umiarkowanym i ciężkim nasileniu objawów i współwystępującym przewlekłym nieżytem nosa. Omalizumab podawano podskórnie co 4 tygodnie w dawce co najmniej 0,016 mg/kg/IgE(IU/ml). Omalizumab zmniejszał częstość zaostrzeń astmy w porównaniu z placebo (odpowiednio 20,6% pacjentów vs 30,1%, p=0,02) oraz istotnie poprawiał jakość życia ocenianą kwestionariuszem do oceny jakości życia w astmie (*Asthma Quality-of-Life Questionnaire*) i kwestionariuszem do oceny jakości życia w nieżycie nosa (*Rhinitis Quality-of-Life Questionnaire*). Omalizumab skutecznie zmniejsza nasilenie objawów obydwu chorób, jeśli jest dodawany do standardowego leczenia. Również Ayres i wsp. [22] wykazali skuteczność omalizumabu w zmniejszaniu nasilenia objawów (poprawa tzw. Wassefallen symptom score) u chorych ze współistniejącym przewlekłym nieżytem nosa i astmą oskrzelową.

#### **Działania niepożądane**

Dotychczasowe obserwacje wskazują na bardzo dobrą tolerancję preparatu. Łącznie badaniami objęto 3285 chorych, obserwowanych maksymalnie przez okres ponad 52 tygodni. (555 chorych). Większość działań niepożądanych występowała z podobną częstością jak w grupie kontrolnej oraz nie obserwowano ich istotnie więcej w ciężkiej astmie w porównaniu z łagodniejszymi postaciami choroby. Odnotowano pojedyncze przypadki uogólnionej reakcji anafilaktycznej pod postacią pokrzywki. Ponadto przypadki anafilaksji były rzadkie i nie towarzyszyły im objawy ogólne, takie jak hipotensja. Jednakże pełna ocena profilu bezpieczeństwa wymaga dłuższego okresu obserwacji podczas stosowania tego leku w badaniach klinicznych, jak i w codziennej praktyce lekarskiej. Przeciwciała przeciwko Omalizumabowi stwierdzono w 0,1% przypadków. Miano tych przeciwciał było niskie [4,7].

#### **Podsumowanie**

Omalizumab jest nowoczesnym lekiem, którego mechanizm działania interferuje się z patogenezą astmy i innych chorób alergicznych, co stanowi istotny przełom w leczeniu. Wyeliminowanie działania IgE prowadzi do zahamowania wczesnej i późnej fazy reakcji alergicznej, lek ten oddziałuje supresyjnie na liczne elementy alergicznego odczynu zapalnego, co w konsekwencji przekłada się na skuteczność kliniczną, udowodnioną w licznych badaniach.

Stosowanie Omalizumabu u chorych na astmę przewlekłą m.in. zmniejsza częstości zaostrzeń, pozwala na zmniejszenie dawki kortykosteroidów wziewnych i poprawia jakość życia. Udowodniono również, że tolerancja leku jest bardzo dobra. Z dotychczas prowadzonych badań wynika, że omalizumab jest przede wszystkim wskazany do stosowania u chorych na astmę przewlekłą umiarkowaną i ciężką w wieku powyżej 12. roku życia, z alergią na całoroczne alergeny wziewne, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub swoiste IgE in vitro, u których nie można kontrolować objawów pomimo stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym beta<sub>2</sub>-agonistą. Należy podkreślić, iż lek ten stanowi bardzo atrakcyjną, skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla chorych na trudną i ciężką astmę. Jest to tym ważniejsze, że chorzy ci znajdują się w grupie wysokiego ryzyka występowania zagrażających życiu zaostrzeń choroby.

**Piśmiennictwo**

1. Shields RL, Whether WR, Zioncheck K i wsp. Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995; 107: 308-312.
2. Chang TW, Davis FM, Sun NC i wsp. Monoclonal antibodies specific for human IgE-producing B cells: a potential therapeutic for IgE-mediated allergic diseases. *Bio Technology.* 1990; 8: 122-126.
3. Davis LA. Omalizumab: a novel therapy for allergic asthma. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 1236-1242.
4. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T i wsp. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 408-416.
5. MacGlashan Jr DW, Bochner BS, Adelman DC i wsp. Down-regulation of Fc $\epsilon$ RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol.* 1997; 158: 1438-1445.
6. Saini SS, MacGlashan DW Jr, Sterbinsky SA i wsp. Down-regulation of human basophil IgE and FC epsilon RI alpha surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible in vitro and in vivo. *J Immunol.* 1999; 62: 5624-5630.
7. Buhl R. Anti-IgE antibodies for the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2004; 11: 27-34.
8. Boulet LP, Chapman KR, Cote J i wsp. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 1835-1840.
9. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH i wsp. The effect of anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 1828-1834.
10. Maurer D, Ebner C, Reininger B i wsp. The high affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) mediates IgE-dependent allergen presentation. *J Immunol.* 1995; 154: 6285-6289.
11. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N i wsp. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visit in patients with severe persistent asthma. *Allergy.* 2005; 60: 302-308.
12. Fox JA, Hotaling TE, Struble C i wsp. Tissue distribution and complex formation with IgE of an anti-IgE antibody after intravenous administration in cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 279: 1000-1008.
13. Liu J, Lester P, Builder S i wsp. Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE. *Biochemistry.* 1995; 34: 10474-10482.
14. Fox JA, Hotaling TE, Struble C i wsp. Tissue distribution and complex formation with IgE of an anti-IgE antibody after intravenous administration in cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 279: 1000-1008.
15. Hochhaus G, Brookman L, Fox H i wsp. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimized dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin.* 2003; 19: 491-498.
16. Milgrom H, Berger W, Nayak A i wsp. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics.* 2001; 108: E36.
17. Busse W, Corren J, Lanier BQ i wsp. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 184-190.
18. Soler M, Matz J, Townley R i wsp. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001; 18: 254-261.
19. Corren J, Casale T, Deniz Y i wsp. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalisations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 87-90.
20. Humbert M, Beasley R, Ayres J i wsp. 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: 302-316.
21. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J i wsp. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy.* 2004; 59: 709-717.
22. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER i wsp. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy.* 2004; 59: 701-708.
23. Adelroth E, Rak S, Haahtela I i wsp. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 253-259.
24. Casale TB, Condemi J, LaForce C i wsp. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis. *JAMA.* 2001; 286: 2956-2967.
25. Chervinsky P, Casale T, Townley R i wsp. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 160-167.
26. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S i wsp. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 274-280.