

Zaostrzenia astmy po zakończeniu leczenia omalizumabem

Asthma exacerbations after discontinuation of omalizumab treatment

WOJCIECH BUDNY, ROMAN SKIEPKO, MATEUSZ ŁUKASZYK, MACIEJ KLIMEK, ZIEMOWIT ZIĘTKOWSKI, ANNA BODZENTA-ŁUKASZYK

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Wprowadzenie. Omalizumab ma ugruntowaną pozycję w leczeniu astmy ciężkiej o podłożu alergicznym. Pomimo wielu lat doświadczeń i badań nad lekiem nie określono optymalnego czasu trwania leczenia przeciwciałem anti-IgE. W dostępnym piśmiennictwie opisywane są przypadki utraty kontroli astmy po zaprzestaniu leczenia bez względu na czas jego trwania.

Cel pracy. Celem pracy była ocena przebiegu choroby u pięciu pacjentek leczonych omalizumabem przez ponad pięć lat, które w 2013 roku ze względów formalnych nie otrzymały kontynuacji dotychczasowego leczenia biologicznego.

Materiał i metody. W trakcie 18 tygodni obserwacji w badanej grupie oceniano stan kliniczny, parametry czynnościowe układu oddechowego (FEV₁), stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO), konieczność hospitalizacji, dawki wziewnych GKS (wGKS), ilość zaostrzeń, konieczność włączenia systemowych GKS (sGKS) i zużycie leków doraźnych.

Wyniki. W całej badanej grupie odnotowano pogorszenie parametrów wentylacyjnych układu oddechowego, wzrost zużycia leków doraźnych i średniej dawki steroidów wziewnych, w trzech przypadkach doszło do utraty kontroli choroby, a dwóm pacjentkom włączono steroidy systemowe.

Wnioski. Ze względu na możliwość występowania zaostrzeń astmy w relatywnie krótkim okresie czasu po odstawieniu omalizumabu należy ściśle monitorować przebieg choroby oraz rozważać wskazania do ponownej kwalifikacji do leczenia anti-IgE.

Słowa kluczowe: *astma ciężka, omalizumab, zakończenie leczenia*

Summary

Introduction. Omalizumab has a well-established role in treating severe allergic asthma. Despite many years of experience and research on the drug the optimal duration of treatment with anti-IgE has not been determined yet. Literature data on the subject reports cases of loss of asthma control after cessation of treatment, regardless of its duration.

Aim. The aim of the study was to assess the course of the disease in five patients treated with omalizumab for over five years, who did not receive the continuation of the existing biological treatment in 2013 for procedural reasons.

Materials and methods. During 18 weeks of observation, the study group was evaluated for clinical condition, pulmonary function parameters (FEV₁), nitric oxide concentration in exhaled air (FeNO), number of hospitalizations, doses of inhaled glucocorticosteroids (ICS), number of exacerbations, necessity to add systemic glucocorticosteroids (OCS) and rescue medication consumption.

Results. A decrease in respiratory parameters, an increase in rescue medication consumption and the mean dose of inhaled glucocorticosteroids was observed in the entire study group. Three cases presented with loss of disease control and two patients had systemic steroids added to the treatment.

Conclusions. The possibility of asthma exacerbations after omalizumab discontinuation is relatively high and therefore patients should be closely monitored for disease progression as well as considered for requalification for anti-IgE treatment.

Keywords: *severe asthma, omalizumab, treatment discontinuation*

© *Alergia Astma Immunologia* 2015, 20 (4): 253-256

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 29.10.2015

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr Wojciech Budny

Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ul. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok

tel. +48 85 746 83 73; e-mail: wojtas.bud@wp.pl

WSTĘP

Omalizumab jest monoklonalnym humanizowanym przeciwciałem klasy IgG skierowanym przeciwko immunoglobulinie E stosowanym w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej u chorych powyżej 6 roku życia. Leczenie wyżej wymienionym lekiem biologicznym jest zarezerwowane jako terapia dodatkowa w piątym stopniu leczenia astmy według aktualnych wytycznych GINA [1,2]. Skuteczność tego leku została potwierdzona w wielu badaniach [3-7], a leczenie jest dobrze tolerowane przez pacjentów [1,5-7].

Dostępne pozycje piśmiennictwa nie wskazują jednak optymalnego czasu trwania leczenia omalizumabem, które pozwoliłoby na uzyskanie długotrwałego pozytywnego efektu terapii z użyciem tego biologicznego leku. Aktualnie w Polsce leczenie astmy ciężkiej IgE-zależnej jest prowadzone w oparciu o program lekowy finansowany przez NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia), który określa czas trwania leczenia omalizumabem na 36 miesięcy [8,9].

Celem pracy była ocena przebiegu astmy w grupie pięciu pacjentek dotychczas leczonych długotrwale omalizumabem z bardzo dobrym/dobrym efektem, które w 2013 roku nie otrzymały kontynuacji tego leczenia ze względów formalnych.

MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono w grupie 5 chorych z rozpoznaniem astmy ciężkiej alergicznej. Pacjentki w latach 2007-2013 były leczone omalizumabem zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [1] przez okres $68,4 \pm 9,71$ miesięcy.

Badaną grupę poddano 18-tygodniowej obserwacji, w trakcie której prowadzono ocenę kliniczną, monitorowano parametry spirometryczne (ocena FEV_1), badano stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym ($FeNO$), oceniano konieczność hospitalizacji i dodatkowych wizyt w POZ/SOR/Poradni Alergologicznej, monitorowano dawki wGKS, konieczność włączenia sGKS, ilość zaostżeń i zużycie leków doraźnych.

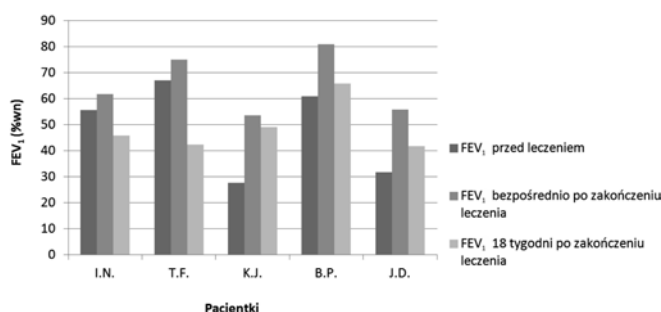
Dane uzyskano w trakcie rutynowych wizyt kontrolnych pacjentek w Poradni Alergologicznej USK w Białymstoku oraz analizy dokumentacji dotyczącej dotychczasowego leczenia w Klinice Alergologii i Chorób Wewnętrznych oraz Poradni Alergologicznej USK w Białymstoku.

Ocenę stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym ($FeNO$) wykonywano metodą chemiluminescencyjną z wykorzystaniem analizatora Sievers 280i Analyzer (Boulder, Kolorado, USA). Wynik stanowiła średnia z trzech porównywalnych, prawidłowych technicznie pomiarów wykonanych przy przepływie 50 ml/s [10]. Badania spirometryczne przeprowadzono na spirometrze Master Screen Pneumo PC (Jaeger, Hoechberg, Niemcy) zgodnie z wytycznymi ATS (*American Thoracic Society*) [11]. Były one wykonywane po badaniu stężenia $FeNO$.

WYNIKI

18 tygodni po zakończeniu leczenia omalizumabem w badanej grupie zaobserwowano pogorszenie parametrów wentylacyjnych. Ocenie poddano wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej, która zmniejszyła się ze średniego poziomu $65,4 \pm 10,76\%$ do $48,98 \pm 8,86\%$ wartości należnych. U dwóch pacjentek wartości FEV_1 obniżyły się poniżej poziomu sprzed leczenia omalizumabem, co było efektem zaostżeń astmy. Wyniki przedstawiono na Rycinie 1.

Nasilenie procesu zapalnego w drogach oddechowych oceniano z wykorzystaniem pomiarów $FeNO$ (ppB). U wszystkich pacjentek w trakcie dotychczasowego leczenia biologicznego obserwowano znamienne spadki stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym. Wartości średnie w badanej grupie obniżyły się z $86,44 \pm 37,10$ ppB do $27,18 \pm 21,49$ ppB. Po zaprzestaniu leczenia, w ciągu 18-tygodniowej obserwacji u dwóch pacjentek odnotowano wzrost $FeNO$, podczas gdy u pozostałych utrzymywał się on na stałym, niskim poziomie (średnia dla grupy badanej $34,56 \pm 33,42$ ppB).



Rycina 1. Parametry spirometryczne w badanej grupie przed leczeniem, bezpośrednio po i 18 tygodni po zakończeniu leczenia omalizumabem (FEV_1 ; %w.n.)

W Tabeli II przedstawiono analizę zmian w zużyciu leków doraźnych w 18-tygodniowym okresie obserwacji chorych. W całej badanej grupie obserwowano istotny wzrost zużycia leków doraźnych.

Trzy z pięciu pacjentek wymagały nieplanowanych wizyt w gabinecie lekarskim - POZ/Poradni Alergologicznej (Tabela III). Powodem była utrata kontroli choroby.

Pacjentki wymagały leczenia większymi dawkami steroidów wziewnych (wzrost średniej dawki wziewnych steroidów w badanej grupie z $1400 \pm 418,33 \mu g$ do $1700 \pm 707,11 \mu g$ w przeliczeniu na propionian flutikazonu) (Tabela IV). Dwie chore wymagały włączenia sGKS.

DYSKUSJA

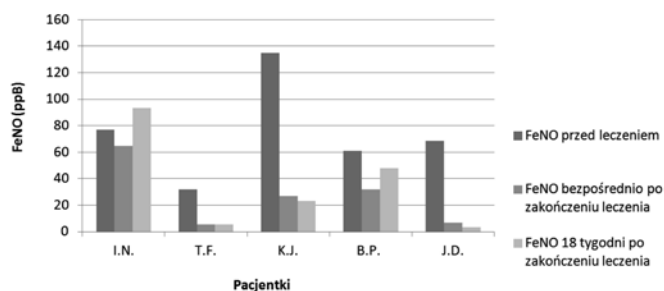
Analiza dostępnego piśmiennictwa dotyczącego oceny przebiegu astmy po zakończeniu leczenia omalizumabem nie wskazuje optymalnego czasu trwania tej terapii. Humbert i wsp. w opublikowanym przeglądzie piśmiennictwa dotyczącego leczenia omalizumabem nie definiują tego zagadnienia i podkreślają konieczność dalszych badań i obserwacji [12].

Nopp i wsp. przedstawiają wyniki trzyletniej obserwacji 18 pacjentów po zakończeniu sześcioletniego okresu leczenia omalizumabem. W badanej grupie w 12 przypadkach odnotowano poprawę lub stabilny przebieg astmy pomimo odstawienia leku [13].

Rezultaty ponad czteroletniej obserwacji przeprowadzonej na grupie 7 pacjentów w wieku 11-17 lat zaprezentował Baena-Cagnani i wsp. W czwartym roku obserwacji 2 pacjentów demonstrowało łagodne objawy zaostżenia astmy, u pozostałych choroba przebiegała stabilnie. Autor podkreśla, że w badanej grupie nie zidentyfikowano czynników predisponujących do wystąpienia zaostżeń [14].

Bardzo interesujące wyniki retrospektywnego badania przedstawił Molimard i wsp. Obserwacji poddano grupę 61 chorych leczonych omalizumabem przez średnio $22,7 \pm 13,1$ miesiące. U 55,7% (34 chorych) odnotowano utratę kontroli astmy, a średni czas od momentu zakończenia leczenia do zaostżenia wyniósł $20,4 \pm 2,6$ miesięcy. Autorzy zwracają uwagę na tendencję do szybszej utraty kontroli w grupie, w której odpowiedź na leczenie omalizumabem była „dobra” w porównaniu z grupą o odpowiedzi „bardzo dobrej” (mediana: 12,8 vs. 17,0 miesięcy). U 20% chorych w przypadku ponownego włączenia do terapii anty-IgE nie obserwowano pozytywnej odpowiedzi na leczenie [15].

Dane z ośrodka łódzkiego zaprezentowane w 2014 roku przedstawiają wyniki obserwacji 11 chorych, którzy po $67,73 \pm 11,64$ miesiącach leczenia omalizumabem nie



Rycina 2. Stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym przed leczeniem, bezpośrednio po i 18 tygodni po zakończeniu leczenia omalizumabem ($FeNO$; ppB).

otrzymali kontynuacji leczenia. W trakcie obserwacji do ciężkich zaostrzeń astmy doszło u 9 pacjentów, a średni czas od momentu przerwania leczenia do zaostrzenia wyniósł $7,56 \pm 2,67$ tygodnia. Autorzy wskazują na różnice w leczeniu astmy między grupą swoich pacjentów a grupą szwedzką, w której żaden z pacjentów nie otrzymywał na stałe sGKS przed włączeniem omalizumabu oraz podkreślają, że decyzja o jego odstawieniu powinna być podejmowana indywidualnie [16].

Uzyskane wyniki potwierdzają możliwość szybkiego pogorszenia przebiegu astmy po zakończeniu terapii anty-IgE. Nie dokonano analizy parametrów kontroli astmy pod ką-

tem ich przydatności w przewidywaniu przebiegu choroby po zakończeniu leczenia biologicznego ze względu na małą liczebność badanej grupy oraz krótki czas prowadzonej obserwacji. Potrzebujemy aktualnie większej liczby danych pozwalających na zidentyfikowanie czynników predysponujących pacjentów do szybkiego wystąpienia zaostrzeń lub będących predyktorami stabilnego przebiegu astmy po zakończeniu terapii omalizumabem. W przypadku zakończenia leczenia omalizumabem wskazane jest ściśle monitorowanie parametrów kontroli choroby i ocena wskazań do ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego.

Tabela I. Charakterystyka grupy badanej

Parametry badane	Jednostka	Wartość
Liczba pacjentów		5
Płeć	K/M	5/0
Wiek	lata	$54,4 \pm 5,95$
Czas trwania choroby	lata	$31,6 \pm 7,78$
Czas leczenia omalizumabem	miesiące	$68,4 \pm 9,71$
Czas obserwacji	tygodnie	18
FEV ₁	% wartości należnej	$65,4 \pm 10,76$
FeNO	ppB	$27,18 \pm 21,49$
wGKS	μg	$1400 \pm 418,33$
Dawka omalizumabu	mg/miesiąc	$240 \pm 82,15$
Całkowite IgE przed leczeniem omalizumabem	kU/L	$184,54 \pm 122,24$
Eozynofile przed leczeniem omalizumabem	kom/ μL	$517,4 \pm 249,40$

Tabela II. Zużycie leków doraźnych

Pacjentka	Leki doraźne przed rozpoczęciem leczenia omalizumabem	Leki doraźne bezpośrednio po zakończeniu leczenia omalizumabem	Leki doraźne po 18 tyg. od zakończenia leczenia omalizumabem
I.N.	4-6x/d	1-2x/d	5-6x/d
T.F.	4-5x/d	1x/d	4x/d
K.J.	6x/d	<1x/d	4-8x/d
B.P.	4-8x/d	<1x/d	4x/d
J.D.	3-4x/d	1x/d	4x/d

Tabela III. Stosowanie sGKS, nieplanowane wizyty w POZ/Por. Alergologicznej/SOR i hospitalizacje w ciągu 18 tygodni po zakończeniu leczenia omalizumabem

Pacjentka	Stosowanie sGKS	Wizyta w SOR/POZ/Por. Alergologiczna	Hospitalizacje
I.N.	TAK	1x POZ	NIE
T.F.	TAK	3x POZ	NIE
K.J.	NIE	NIE	NIE
B.P.	NIE	POZ/Poradnia Alergologiczna	NIE
J.D.	NIE	NIE	NIE

Tabela IV. Dawki wGKS przed leczeniem, bezpośrednio po i 18 tygodni po zakończeniu leczenia omalizumabem

Pacjentka	wGKS przed leczeniem omalizumabem (flutikazon)	wGKS bezpośrednio po zakończeniu leczenia omalizumabem (flutikazon)	wGKS po 18 tyg. od zakończenia leczenia omalizumabem (flutikazon)
I.N.	2000 μ g	2000 μ g	2000 μ g
T.F.	1000 μ g	1000 μ g	2000 μg
K.J.	2000 μ g	1500 μ g	1500 μ g
B.P.	1500 μ g	1500 μ g	2000 μg
J.D.	1000 μ g	1000 μ g	1000 μ g
Średnia	1500 μ g	1400 μ g	1700 μg
SD	500 μ g	418 μ g	707 μg

Piśmiennictwo

1. www.novartis.pl. Charakterystyka Produktu Leczniczego. 15.10.2015
2. www.ginasthma.org 15.10.2015
3. 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: 309-16.
4. 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: 184-90.
5. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J i wsp. Omalizumab 011 International Study Group. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 632-8.
6. Solèr 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: 254-61. Erratum in: *Eur Respir J* 2001; 18: 739-40.
7. Holgate S. Biography of omalizumab. nowPharma 2011.
8. www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe. Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej omalizumabem. Załącznik B.44.
9. www.nfz.gov.pl Protokół nr 26 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej z dnia 5 marca 2015 roku.
10. American Thoracic Society/American Lung Association Recommendations for On-line Measurement of Exhaled Nitric Oxide in Adults and the Recommendations for On-line, Offline and Nasal Expired Nitric Oxide Measurements in Children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2104-17.
11. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-18.
12. Humbert M, Busse W, Hanania NA i wsp. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2(5): 525-36.e1.
13. Nopp A, Johansson SG, Adéyoyin J i wsp. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 2010; 65(1): 56-60.
14. Baena-Cagnani CE, Teijeiro A, Canonica GW. Four-year follow-up in children with moderate/severe uncontrolled asthma after withdrawal of a 1-year omalizumab treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15(3): 267-71.
15. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med* 2014; 108(4): 571-6.
16. Kupryś-Lipińska I, Kuna P. Loss of asthma control after cessation of omalizumab treatment: real life data. *Postępy Dermatol Alergol* 2014; 31(1): 1-5.