

# Čtyřleté následné sledování dětí se středně těžkým a těžkým nekontrolovaným astmatem po ukončení roční léčby omalizumabem

Carlos E. Baena-Cagnani<sup>a,b,†</sup>, Alvaro Teijeiro<sup>a,c</sup> a G. Walter Canonica<sup>d</sup>

## Účel přehledu

Alergické astma, což je nejčastěji se vyskytující fenotyp astmatu, je chronické zánětlivé onemocnění charakterizované zvýšenými sérovými koncentracemi IgE a specifických IgE proti běžným alergenům. Významná skupina dětí trpících astmatem má nedostatečně kontrolované středně těžké a těžké příznaky i přes užívání inhalačních kortikosteroidů ve středně vysokých až vysokých dávkách v kombinaci s dalším kontrolujícím léčivem. Doporučené postupy pro léčbu astmatu uvádějí jako další přídavnou léčbu v tomto případě omalizumab a poznatky z poslední doby prokazují účinnost a bezpečnost této monoklonální protilátky proti IgE.

## Nové poznatky

Astma dosud nedokážeme vyléčit a současně dostupné léčebné prostředky nejsou schopné modifikovat přirozený průběh onemocnění. Nedávno provedené studie prokázaly příznivý vliv omalizumabu na zmírnění zánětu v dýchacích cestách a remodelaci. V tomto článku uvádíme výsledky čtyřletého následného sledování dětí se středně těžkým a těžkým nekontrolovaným astmatem, které se účastnily dvojitě zaslepené placebem kontrolované randomizované studie s omalizumabem. Po ukončení anti-IgE léčby byly děti sledovány čtyři roky. Během prvních tří let sledování neměly příznaky astmatu a nemusely užívat inhalační kortikosteroidy ani úlevovou medikaci.

## Souhrn

Nové poznatky a klinická pozorování popsaná níže vedou k hypotéze, že léčba omalizumabem by mohla vést k modifikaci přirozeného průběhu astmatu. Bude však třeba uskutečnit další studie.

## Klíčová slova

děti, imunoglobulin E (IgE), léčivo modifikující onemocnění, omalizumab, remodelace, těžké alergické astma

## ÚVOD

Astma je chronické onemocnění dýchacích cest, které zahrnuje zánětlivé buňky a mediátory odpovědné za chronický zánět a změny bronchiální struktury [1,2]. Přítomnost zvýšených koncentrací imunoglobulinu E (IgE) a specifického IgE proti běžným alergenům charakterizuje alergické astma a výrazně se podílí na zánětlivém mechanismu astmatu. Anti-IgE léčba vede k přerušení mechanismů alergické kaskády [3–5]. Účinnost a bezpečnost této léčby byla prokázána v mnoha studiích [1,6–11] a současně doporučené postupy pro léčbu astmatu zahrnují anti-IgE léčbu (omalizumab) jako další krok ve stupňující se léčbě pacientů s těžkým nekontrolovaným astmatem i přes užívání inhalačních kortikosteroidů (IKS) v nejvyšší doporučené dávce. Kohortová popisná studie EXCELS [12] odhalila, že pacienti užívající omalizumab v reálném prostředí představují populaci s perzistující plicní a alergickou morbiditou a s perzistujícím klinickým zhoršením i přes léčbu indikovanou specialistou.

Omalizumab snižuje koncentraci volného sérového IgE a expresi receptorů s vysokou afinitou (FcεRI), což vede ke snížení množství IgE, které se váže na efektorové buňky,

jako jsou mastocyty, bazofily a eozinofily [4]. To brání degranulaci mastocytů vázajících alergen a limituje uvolnění prozánětlivých mediátorů, cytokinů (IL-4, IL-13, IL-5) a růstových faktorů souvisejících se zánětem v dýchacích cestách a s remodelací. Navíc anti-IgE látky mohou ovlivňovat

<sup>a</sup> Research Centre for Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Catholic University of Córdoba, Córdoba, Argentina; <sup>b</sup> LIBRA Foundation, Buenos Aires, Argentina; <sup>c</sup> Respiratory Centre, Pediatric Hospital, Córdoba, Argentina; <sup>d</sup> Allergy & Respiratory Disease Clinic, University of Genoa, IRCCS A.O.U. San Martino, Janov, Itálie  
† zesnulý

Adresa pro korespondenci: Prof. G. Walter Canonica, Laboratorio di pneumologia e fisiologia, Dipartimento di Medicina interna e Specialità mediche, Università di Genova, IRCCS A.O.U. San Martino, 161 32 Genova, Italia  
E-mail canonica@unige.it

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; 15:267–271

© 2015 Wolters Kluwer Health, Inc.

## KLÍČOVÉ BODY

- Pacienti s těžkým nekontrolovaným astmatem byli po ukončení 52 týdnů trvající léčby omalizumabem sledováni po dobu čtyř let; po vysazení omalizumabu byli zcela bez příznaků astmatu a nepotřebovali úlevovou ani kontrolující léčbu.
- Tato pozorování vedou k hypotéze, že omalizumab by mohl působit jako léčivo modifikující onemocnění.
- Naše pozorování může vysvětlit mechanismus působení omalizumabu.
- Práce z poslední doby ukazují, že blokáda IgE omalizumabem má modifikující účinek na remodelační komponentu astmatu.

zánětlivé buňky a mediátory inhibicí zpracování antigenu a jeho prezentace T-lymfocytům down-regulací exprese FcεRI na antigen-prezentujících dendritických buňkách [13]. Nedávno publikované údaje ukazují, že omalizumab může bránit přežívání mastocytů podporovaných IgE trvající apokrinní produkcí IL-6 [14,15] (obr. 1).

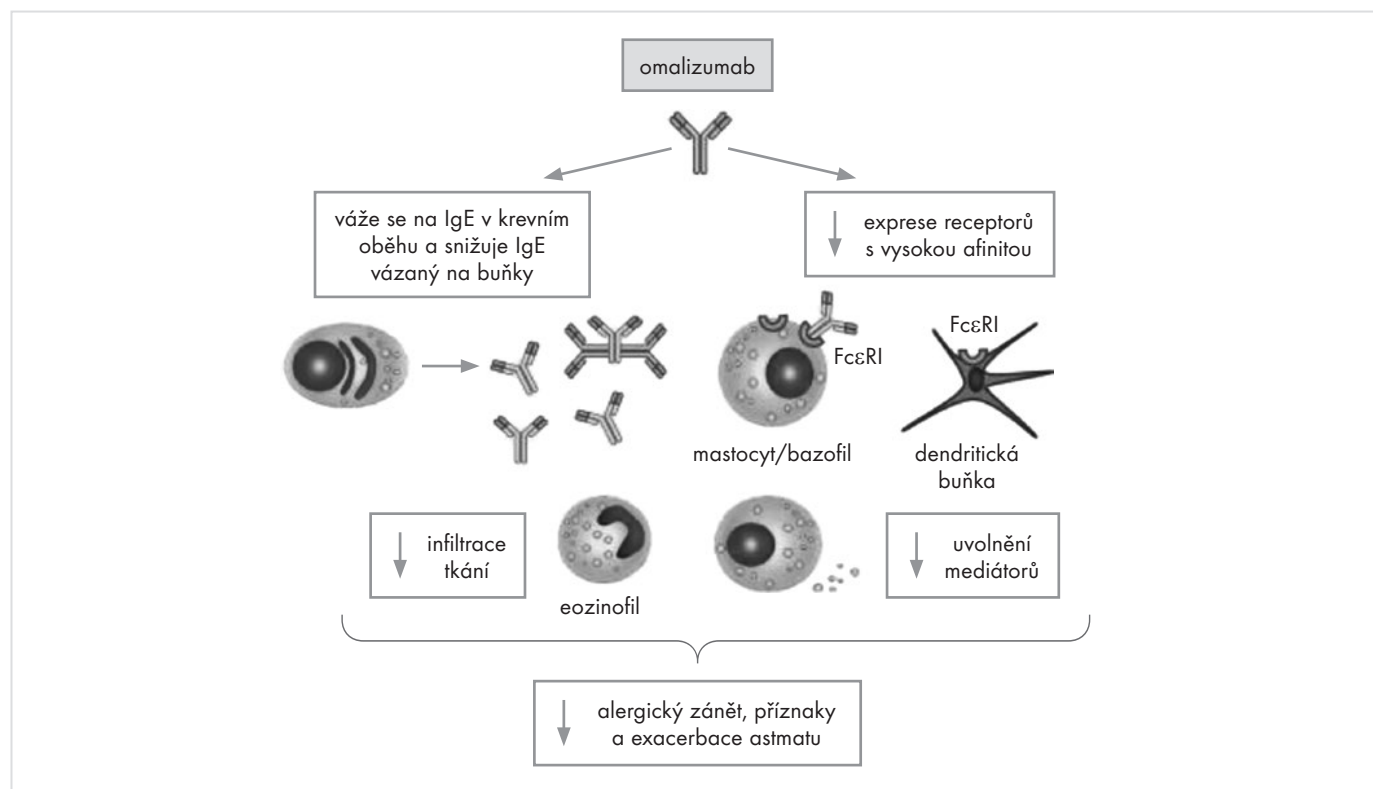
Při znalosti ústřední úlohy IgE v alergickém zánětu dýchacích cest a pravděpodobné zánětlivé komponentě, která se podílí na rozvoji remodelace dýchacích cest, snižuje anti-IgE infiltraci eozinofily. Je tedy pravděpodobné, že léčba cílená na IgE může ovlivnit remodelační proces [16]. Nedávno byly tyto účinky omalizumabu experimentálně ověřeny průkazem snížení tloušťky stěny dýchacích cest pomocí zobrazovacích metod po 16 týdnech léčby a morfometrické analýzy bronchiálních biopsií po 12 měsících

léčby omalizumabem [17,18]. Malá studie zkoumala klinické a buněčné změny u 18 pacientů, kteří ukončili anti-IgE léčbu přibližně po šesti letech. Tato studie poskytla důkazy o modifikaci dlouhodobého průběhu progresu astmatu. Pozitivní klinické zlepšení přetrvalo tři roky po ukončení léčby a významně snížilo citlivost bazofilů na alergen až po dobu jednoho roku [19]. Výše zmíněné studie, které se týkaly dospělých, jsou velmi povzbudivé. U dětí zatím podobné důkazy chybějí.

## KLINICKÝ VÝVOJ U DĚTÍ PO VYSAZENÍ OMALIZUMABU

Mnoho dětí se středně těžkým a těžkým nekontrolovaným astmatem trpí nadále příznaky navzdory probíhající léčbě, a tak vyžaduje přidání další léčby. Před několika lety prokázala dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná randomizovaná studie po dobu 52 týdnů u dětí ve věku 6–12 let účinnost a bezpečnost omalizumabu [20]. U všech byly prokázány senzibilizace na celoroční alergen, anamnéza exacerbací astmatu, návštěv pohotovosti a přítomnost nekontrolovaných příznaků astmatu navzdory nejméně středně vysoké dávce IKS, eventuálně společně s dalším léčivem kontrolujícím onemocnění. Ve studii zahrnující 627 pacientů randomizovaných v poměru 2 : 1 oproti placebo snížila léčba omalizumabem výskyt exacerbací astmatu během 24 týdnů při podávání fixní dávky kortikosteroidů o 31 % ( $p = 0,007$ ) a během 52 týdnů o 43 % ( $p = 0,001$ ). Omalizumab má dostatečný bezpečnostní profil bez rozdílu v celkové incidenci nežádoucích účinků v porovnání s placebem [20].

Zde informujeme o následném čtyřletém sledování sedmi z těchto dětí po ukončení léčby omalizumabem. Sledování

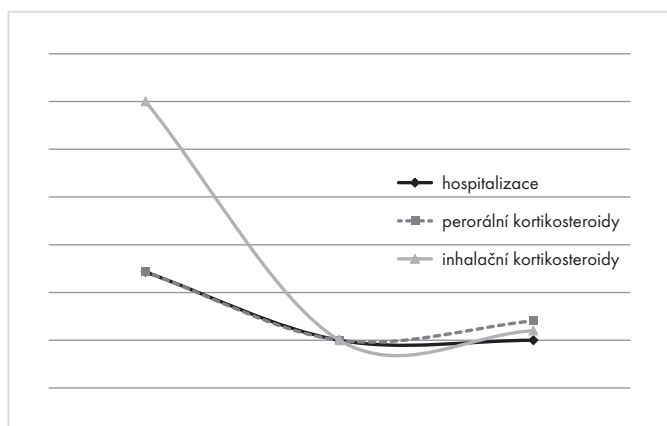


**OBRAZEK 1.** Nejdůležitější složky mechanismu anti-IgE účinku, jako jsou snížení koncentrace volného IgE, pokles množství bazofilů, snížení koncentrace IgE vázaného na buňky, pokles exprese receptorů s vysokou afinitou a uvolněných mediátorů

TABULKA 1. Výchozí charakteristika pacientů a astmatické potíže během sledování

Demografické údaje před léčbou	Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3	Pacient 4	Pacient 5	Pacient 6	Pacient 7
věk (roky)	17	14	12	15	16	11	15
pohlaví	žena	žena	muž	muž	muž	muž	muž
věk v době nástupu astmatu (roky)	2	8	6	4	9	< 1	8
souběžná rýma	ano	ano	ano	ano	ano	ano	ano
koncentrace IgE (U/ml)	403	750	618	705	519	258	132
počet týdnů	52	52	52	52	52	52	52
výsledné ukazatele astmatu	před léčbou návšteva sledování	před léčbou návšteva sledování	před léčbou návšteva sledování	před léčbou návšteva sledování	před léčbou návšteva sledování	před léčbou návšteva sledování	před posledním následným návštěva sledování
hospitalizace	1	-	-	-	-	-	-
PKS	3	-	2	3	3	-	1
léčba	IKS a LABA	IKS a LABA	IKS a LABA	IKS	IKS a LABA	IKS	IKS (během 4. roku)
ACT	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
PAQLQ	3,75	6,00	7,00	5,26	5,47	7,00	5,04
funkce plic (FEV <sub>1</sub> , FVC, FEF <sub>25-75%</sub> )	nezměněny	zlepšeny	zhoršeny	zlepšeny	zlepšeny	nezměněny	zlepšeny
vývoj po vysazení omalizumabu	výrazné zlepšení	výrazné zlepšení	velmi malé zlepšení	výrazné zlepšení	výrazné zlepšení	mírné zlepšení	výrazné zlepšení
	1 exacerbace zvládnutá SABA/žádné PKS	1 exacerbace zvládnutá SABA/žádné PKS	žádná exacerbace/žádné PKS	žádná exacerbace/žádné PKS	žádná exacerbace/žádné PKS	mírné perzistující symptomy/podány PKS	žádná exacerbace/žádné PKS
	žádné IKS	žádné IKS	žádné IKS	žádné IKS	žádné IKS	žádné IKS	žádné IKS

ACT – Asthma Control Test; FEF<sub>25-75%</sub> (forced expiratory flow at 25–75%) – usilovný výdechový průtok při 25–75 %; FEV<sub>1</sub> (forced expiratory volume in 1 second) – jednosekundová usilovná vitální kapacita; FVC (forced vital capacity) – usilovná vitální kapacita; IKS – inhalační kortikosteroidy; LABA (long-acting β<sub>2</sub>-agonist) – dlouhodobě působící β<sub>2</sub>-agonista; ND – není dostupné; PAQLQ – Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire; PKS – perorální kortikosteroidy; SABA (short-acting β<sub>2</sub>-agonist) – krátkodobě působící β<sub>2</sub>-agonista



**OBRÁZEK 2.** Procentuální podíl pacientů vyžadujících alespoň jednu hospitalizaci, léčbu perorálními nebo inhalačními kortikosteroidy před léčbou omalizumabem a během ní a v průběhu čtyřletého následného sledování

bylo ambulantně prováděno na Pediatrické klinice v argentinské Córdobě. Zahrnovalo pečlivé klinické sledování náleží spojených s astmatem, jako je test kontroly astmatu, dotazník kvality života a periodické sledování funkce plic. Během prvních tří let sledování po vysazení omalizumabu neměli pacienti žádné příznaky astmatu, neudávali žádné exacerbace, žádné návštěvy pohotovosti nebo neplánované návštěvy lékaře. Po celou dobu nebylo nutné podávat IKS ani úlevovou medikaci (krátkodobě působící  $\beta_2$ -agonisty – short-acting  $\beta_2$ -agonist [SABA]).

Po třech letech měli dva ze sedmi pacientů méně závažnou exacerbaci, která vyžadovala pouze úlevovou léčbu pomocí SABA. U jednoho pacienta (pacienta 6) se znovu objevily mírné perzistující příznaky vyžadující úlevovou léčbu SABA, perorální kortikosteroidy a pravidelné podávání IKS (tab. 1). U pěti pacientů došlo ke zlepšení zdravotního stavu – nemuseli být hospitalizováni. Test kontroly astmatu prokázal úplnou kontrolu u tří pacientů a částečnou kontrolu u dvou. Kvalita života se nezlepšila jen u jednoho pacienta. Funkce plic se zlepšily u čtyř dětí, zůstaly nezměněny u dvou a zhoršily se u jednoho pacienta. Nebyly identifikovány rizikové faktory, které by predikovaly, u kterých dětí je riziko relapsu příznaků (obr. 2).

Všechny výše uvedené údaje naznačují, že anti-IgE léčba má u dětí se středně těžkým a těžkým nekontrolovaným onemocněním kromě zlepšení kontroly astmatu také potenciálně modifikující vliv na přirozený průběh astmatu.

Nedávná observační polská studie u dospělých (průměrného věku 50,73 roku) ukázala, že ukončení léčby omalizumabem vedlo k relapsu příznaků astmatu. Jedenáct pacientů bylo úspěšně léčeno 67,7 měsíce ( $\pm 11,64$  měsíce), léčba však musela být ukončena z důvodu nového způsobu úhrady léčby v Polsku. Po ukončení léčby omalizumabem došlo u 9 z 11 pacientů ke ztrátě kontroly nad astmatem (Asthma Control Questionnaire, ACQ), měli těžké exacerbace a v následujících pěti měsících se u nich zvýšil počet návštěv pohotovosti. Navíc došlo ke zhoršení parametrů kvality života (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ) a k vzestupu spotřeby kortikosteroidů [21]. Tato studie je v rozporu s našimi zjištěními. Pacienti z polské studie byli dospělí, s dlouhodobou anamnézou astmatu,

zatímco naše zjištění jsou podle našich vědomostí prvními informacemi týkajícími se dlouhodobého účinku anti-IgE léčby po vysazení omalizumabu u dětí. Tento rozdíl může být způsoben tím, že přirozený průběh nemoci může být snadněji modifikován u této skupiny pacientů než u dospělých. Dříve probírané studie věnované vlivu omalizumabu na zánětlivý proces potřebují další potvrzení a mohly by vést k vysvětlení modifikace přirozeného průběhu nemoci.

Studie EXPLORE u pacientů se středně těžkým a těžkým perzistujícím alergickým astmatem léčených omalizumabem po dobu 78 týdnů posuzovala účinek anti-IgE léčby na ukazatele remodelace dýchacích cest získané ze vzorků bronchiální biopsie, sputa a krve a přispěla k další identifikaci pacientů, kteří by mohli mít z této léčby prospěch. Ve studii byly sledovány změny subepitelových eozinofilů, mastocytů, CD4<sup>+</sup> lymfocytů a tloušťka lamina reticularis. Ačkoliv byla studie již dokončena, výsledky dosud nebyly publikovány [22].

Nedávno provedená studie [23] ukázala, že omalizumab vede při těžkém astmatu k down-regulaci proteinů v bronchiálním hladkém svalstvu, zejména myozinu a aktinu, což naznačuje působení modifikující nemoc na remodelační komponentu. Již dříve japonská studie [24] ukázala, že 16týdenní léčba omalizumabem významně ztenčuje stěnu dýchacích cest a koreluje se snížením eozinofilie ve sputu a se vzestupem výchozí funkce plic. Jiná studie [25] prokázala, že u 50 % pacientů odpovídajících na léčbu omalizumabem došlo ke zmenšení zesílení epitelové retikulární bazální membrány charakteristického pro astma, což naznačuje možný vliv na remodelaci dýchacích cest. Další studie naznačila, že omalizumab může snižovat tvorbu volného IgE. Na základě farmakokinetických modelů lze předpovídat, že produkce IgE klesá s délkou léčby a vyrovnává se po pěti letech; po ukončení léčby zvolna narůstá a po 15 letech dosahuje bazální koncentrace [26]. Tato zjištění by mohla vysvětlovat účinek možné modifikace onemocnění a mohla by být platná u dětí i dospělých.

## ZÁVĚR

Uvedená zjištění mohou vést k vytvoření hypotézy, že anti-IgE léčba by mohla mít u astmatu potenciál modifikovat onemocnění. K potvrzení konzistence těchto pozorování je třeba provést další longitudinální studie sledující klinické ukazatele a výsledky, mezi jinými i funkce plic. Budoucí studie poskytnou relevantní informace o přirozeném průběhu středně těžkého a těžkého astmatu a o dlouhodobé klinické účinnosti a bezpečnosti omalizumabu, a to i po jeho vysazení.

## Prohlášení

Autoři děkují Enricu Compalatinu, MD, a Héctoru A. Badellinovi za kritické posouzení tohoto sdělení a M. Magdaleně Stang Hertelové za technickou a jazykovou pomoc při přípravě rukopisu.

## Finanční podpora a sponzorství

Tuto práci podpořila nadace Fundación LIBRA.

## Střet zájmů

Autoři neuvedli žádný střet zájmů.

## ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- významné,
  - mimořádně významné.
1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. <http://www.ginasthma.org>.
  - Nejnovější aktualizované doporučené postupy GINA, které zahrnují anti-IgE protilátky v léčbě pacientů s těžkým nekontrolovaným astmatem, s odkazem na specialisty.
  2. Mauad T, Bel EH, Sterk PJ. Asthma therapy and airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:997–1009.
  3. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320:271–277.
  4. Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:459–465.
  5. Rabe KF, Calhoun WJ, Smith N, Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? *Allergy* 2011; 66:1142–1151.
  6. Solèr M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18:254–261.
  7. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:184–190.
  8. Buhl R, Solèr M, Matz J, et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2002; 20:73–78.
  9. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of antiimmunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59:701–708.
  10. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant antiimmunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:632–638.
  11. Humbert M, Beasley R, Ayres 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; 60:309–316.
  12. Long AA, Fish JE, Rahmaoui A, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in EXCELS: a cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103:212–219.
  13. Foster B, Metcalfe DD, Prussin C. Human dendritic cell 1 and dendritic cell 2 subsets express FcεpsilonR1: correlation with serum IgE and allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:1132–1138.
  14. Cruse G, Cockerill S, Bradding P. IgE alone promotes human lung mast cell survival through the autocrine production of IL-6. *BMC Immunol* 2008; 9:2.
  15. Holgate ST. New strategies with anti-IgE in allergic diseases. *World Allergy Organ J* 2014; 7:17.
    - Přehled současných znalostí o omalizumabu v léčbě středně těžkého až těžkého astmatu a možných perspektiv.
  16. Huang YC, Leyko B, Frieri M. Effects of omalizumab and budesonide on markers of inflammation in human bronchial epithelial cells. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:443–451.
  17. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an antiimmunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012; 83:520–528.
  18. Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25:475–484.
  19. Nopp A, Johansson SG, Adéroyin J, et al. After 6 years with Xolair, a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 2010; 65:56–60.
  20. Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1210–1216.
  21. Kuprýs-Lipińska I, Kuna P. Loss of asthma control after cessation of omalizumab treatment: real life data. *Postepy Dermatol Alergol* 2014; 31:1–5.
    - Studie u dospělých pacientů zaměřená na účinek vysazení omalizumabu.
  22. The EXPLORE study. [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) identifier: NCT00670930.
  23. Mauri P, Riccio AM, Rossi R, et al. Proteomics of bronchial biopsies: galectin-3 as a predictive biomarker of airway remodelling modulation in omalizumab-treated severe asthma patients. *Immunol Lett* 2014; 162:2–10.
    - Studie jako první ukazuje snížení aktivity hladkého svalstva u pacientů léčených omalizumabem.
  24. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an antiimmunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012; 7:520–528.
  25. Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 7:475–484.
  26. Lowe PJ, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72:306–320.