

Vloga omalizumaba pri zdravljenju odraslih bolnikov z alergijsko astmo

The role of omalizumab in the treatment of adults with severe allergic asthma

Sabina Škr gat Kristan

Univerzitetna Klinika
za pljučne bolezni in
alergijo Golnik

Korespondenca/ Correspondence:

asist. dr. Sabina Škr gat
Kristan, dr. med.
Univerzitetna Klinika
za pljučne bolezni in
alergijo Golnik
sabina.skr gat@klinika-
golnik.si

Ključne besede:

težka astma,
omalizumab, alergija

Key words:

severe asthma,
omalizumab, allergy

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2013;
82: 142–9

Prispelo: 25. apr. 2012,
Sprejeto: 25. sept. 2012

Izveleček

Izhodišča: Omalizumab je rekombinantno humanizirano IgG1 monoklonalno anti-IgE protitelo. Zdravilo se uporablja pri zdravljenju težke alergijske astme. Zdravilo smo v Sloveniji pričeli uporabljati leta 2007. V prispevku predstavljamo klinične izkušnje z bolniki in njihov odziv na zdravljenje.

Metode: Od oktobra 2007 do decembra 2011 smo na naši Kliniki v zdravljenje z omalizumabom vključevali bolnike s težko alergijsko astmo. Bolniki so prejeli odmerek omalizumaba s podkožnim dajanjem na 14 dni ali na 4 tedne glede na telesno težo in vrednost celokupnih IgE. Ob pričetku in 12 mesecev po pričetku zdravljenja so nas zanimali: pljučna funkcija (izražena s FEV₁), točkovanje ACT (vprašalnik o urejenosti astme), število poslabšanj astme na leto, odmerek sistemskega glukokortikoida, ki je bil potreben za vzdrževalno zdravljenje astme, in stranski učinki zdravila.

Rezultati: V zdravljenje smo vključili 15 bolnikov s težko alergijsko astmo. Po 12 mesecih smo ugotovili statistično pomembno zmanjšanje števila poslabšanj astme ($p = 0.001$) ter statistično pomembno izboljšanje ($p < 0.0001$) po zdravljenju z omalizumabom pri rezultatu vprašalnika o urejenosti astme ACT. Odmerek metilprednizolona, ki so ga bolniki potrebovali za vzdrževalno zdravljenje astme, se je po 12 mesecih statistično pomembno zmanjšal ($p = 0.008$), pljučna funkcija pa se statistično v tem času ni izboljšala. Kli-

nično pomembnih stranskih učinkov, ki bi zahtevali prekinitve zdravljenja, ni bilo.

Zaključki: Omalizumab je biološko zdravilo za zdravljenje težke alergijske astme. Med ugodnimi kliničnimi učinki poudarjamo izboljšano kakovost življenja zaradi zmanjšanja števila poslabšanj astme ter izboljšane urejenosti astme. Ob zdravljenju se lahko zmanjša odmerek sistemskega glukokortikoida, ki ga bolnik potrebuje za vzdrževalno zdravljenje astme.

Abstract

Background: Omalizumab is a recombinant humanized anti-IgE antibody. It has been used in the treatment of severe allergic asthma since 2007 in Slovenia. Our clinical experience with omalizumab-treated severe allergic asthma patients are presented in this manuscript.

Methods: Severe asthma patients who have started treatment with omalizumab at our clinic from October 2007 to December 2011 were included in this study. Patients were treated with subcutaneous applications of omalizumab every 2 or 4 weeks, dosed according to body weight and baseline IgE. Outcome measures after one year of treatment were: pulmonary function measured as FEV₁, ACT (asthma control test) score, number of asthma exacerbations/year, the dose of methylprednisolone needed in regular asthma treatment, and side effects.

Results: We included 15 patients with severe allergic asthma in the treatment with omalizumab.

After 12 months of treatment there were significantly fewer asthma exacerbations ($p = 0.001$), significantly better score in ACT ($p < 0.0001$) comparing to the situation before omalizumab treatment. The dose of oral methylprednisolone was significantly lower ($p = 0.008$), but pulmonary function has not improved after one year of treatment. There were no clinically important

side effects which would require discontinuation of treatment.

Conclusions: Omalizumab represents a novel therapeutic approach to the treatment of severe allergic asthma. It reduces the rate of asthma exacerbation, improves asthma control and the quality of life. It has a steroid sparing effect.

Uvod

Vloga IgE v patogenezi alergijske astme

IgE igra pomembno vlogo v patogenezi astme. Pomembni obdobji v tej patologiji sta senzibilizacija za alergen in klinično izražanje simptomov pri ponovni izpostavitvi temu alergenu. Med obdobjem senzibilizacije prevzame vdihani antigen (»aeroalergen«) antigen prezentirajoča dentritična

celica v dihalnih poteh, ki potem ta antigen predstavi antigen specifičnim limfocitom T (Ly T). Pri nekaterih ljudeh potem Ly T tvorijo citokine, ki spodbujajo nastajanje IgE v nastajajočih Ly B. Segment Fc krožičih IgE se potem veže na receptorje z visoko afiniteto (FceR1s), ki so na površini mastocitov in bazofilcev.

Pri ponovni izpostavitvi pa alergen poveže IgE molekule na površini mastocitov in bazofilcev ter tako sproži njihovo degranu-

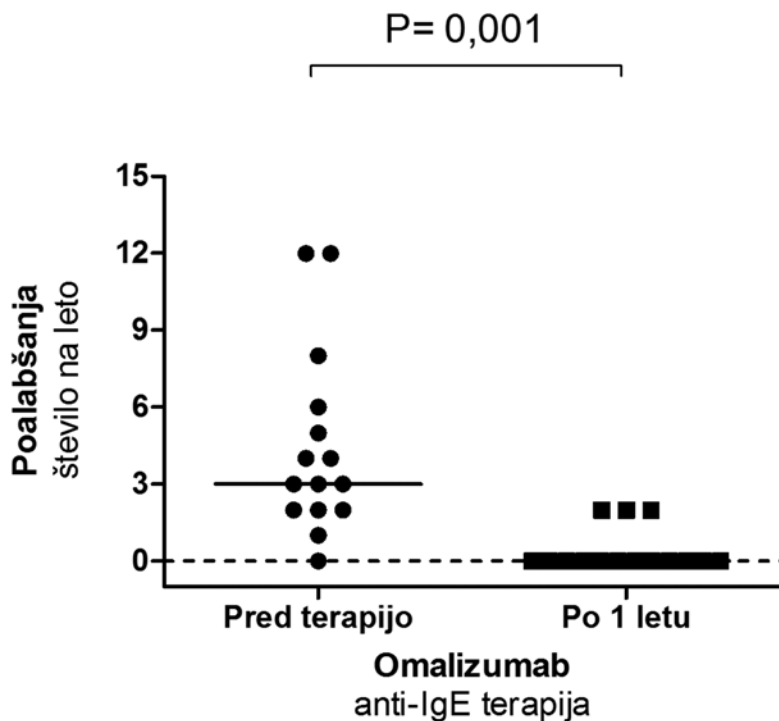
Tabela 1: Klinične značilnosti bolnikov, ki smo jih zdravili z omalizumabom.

zap. št. bolnika	spol	starost	FEV1 (ml)	FEV1 (%)	ACT	št. poslabšanj v zadnjem letu*	celokupni IgE (IU/ml)	atopija	odmerek metilprednizolona (mg)/dan
1.	Ž	50	1780	62	11	5	497	trave	16
2.	Ž	56	2790	97	12	8	205	trave drevesa	16
3.	Ž	52	1900	71	13	12	122	pršica, mačka, pes	8
4.	M	37	2450	43	15	2	460	pršica, mačka, pes	8
5.	Ž	28	1200	41	8	4	461	pršica, mačka	8
6.	M	34	3440	81	14	3	82	pršica, plesni, trave	0
7.	Ž	23	1540	40	5	12	120	mačka, plevel	4
8.	Ž	46	2350	77	8	2	353	pršica	0
9.	Ž	42	2230	73	5	4	462	pršica, mačka pes, plevel, drevesa, trave	4
10.	Ž	62	1260	65	12	1	129	pršica, plevel, trave, drevesa	4
11.	Ž	42	2230	80	13	2	276	pršica, trave, drevesa	0
12.	M	57	3210	77	13	3	235	pršica, breza trave	8/2 dni
13.	M	41	2250	52	6	3	366	pršica	16
14.	Ž	51	1600	61	9	0	263	pršica	4
15.	M	46	3320	72	18	6	170	pršica, breza	8/2dni

FEV1–forsirani ekspiracijski volumen v prvi sekundi

ACT–test urejenosti astme

* Poslabšanje, ki je opredeljeno, če je zahtevalo dvig ali uvedbo odmerka sistemskega glukokortikoida.



Slika 1: Število poslabšanj astme/leto pred in po 12-mesečnem zdravljenju z omalizumabom. Rezultati so prikazani za posameznega bolnika z označeno mediano.

lacijo. Tako se sproščajo vnetni mediatorji, vključno s histaminom, prostaglandini, levkotrieni, kemokini in citokini. Mediatorji se vpletajo v patogenezo in nastanek simptomov akutne faze, vključno z bronhospazmom. Kontinuirano sproščanje mediatorjev povzroča reakcijo pozne faze, ki se kaže z vztrajajočimi simptomi, bronhialno preodzivnostjo in bronhospazmom.¹⁻³

Tudi dentritične celice izražajo FcεR1s in vežejo tiste IgE, ki so usmerjeni na antigen, ki je na celični površini.⁴ Poleg tega se IgE veže na receptorje z nizko afiniteto FcεR2s na limfocitih B, kjer vpliva na usmerjanje diferenciacije in vodenje nadaljnje sinteze IgE.⁵

Anti IgE–omalizumab

Omalizumab je rekombinantno humanizirano IgG1 monoklonalno protitelo anti-IgE. Veže se na molekulo IgE in sicer na isti epitop na segmentu Fc, ki se sicer veže na receptor FcεR1s na površini mastocita in bazofilca. Omalizumab se torej veže na cirkulirajoče IgE ne glede na njihovo specifičnost in povzroči nastajanje majhnih, biološko inertnih IgE-anti-IgE kompleksov.^{4,6} Po dajanju omalizumaba se delež prostega serumskega IgE (tistega, ki ni vezan na omalizumab)

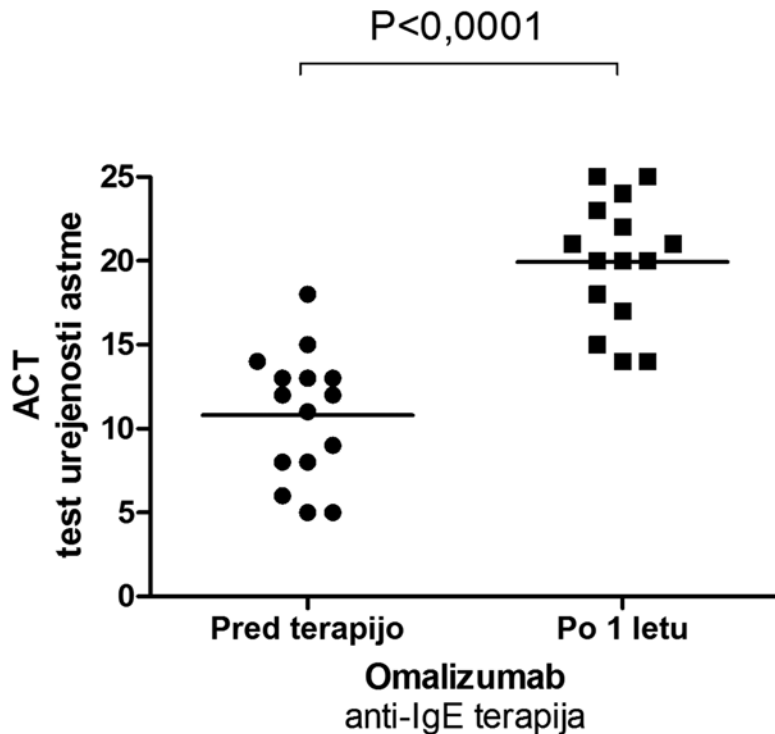
zmanjša za 89–99 % (v treh dneh). Znižani delež potem ostaja ves čas zdravljenja.⁷ Študije so pokazale, da omalizumab zmanjša intenzivnost reakcije zgodnje in pozne faze astme po izpostavitvi inhalacijskemu alergenu,⁸ zmanjša se eozinofilija v sputumu in v bronhialni sluznici.⁹ Zmanjšano je izražanje (down regulation) FcεR1s na bazofilcih, mastocitih in dentritičnih celicah. Zaradi zmanjšane izražanja receptorja na bazofilcih in mastocitih je vezava IgE na receptor in posledično sproščanje vnetnih mediatorjev manjše. Zmanjšano izražanje receptorja na dentritičnih celicah lahko zmanjša intenzivnost antigen predstavitvene vloge.¹⁰⁻¹²

Klinična uporaba omalizumaba

V Evropski uniji se zdravilo uporablja od leta 2007. Uporablja se ga pri odraslih bolnikih in adolescentih (starost nad 12 ali več let) z neurejeno alergijsko astmo, ko so izpolnjeni naslednji pogoji:¹³⁻¹⁵

- težavna astma;
- pozitivni kožni prick test ali povišani serumski IgE za perenialne aeroalergene;
- FEV₁ (forsirani ekspiracijski volumen v prvi sekundi) pod 80 % predvidene norme;
- celotni IgE med 30 in 700 IU/ml, po dopoljenih priporočilih pa do 1500 IU/ml;^{15a}
- bolnik ne kadi;
- potreba po stalnem zdravljenju ali pogostem zdravljenju s sistemskimi glukokortikoidi;
- bolnik ima simptome astme pogosto podnevi ali se prebuja ponoči zaradi astme;
- astma ni urejena kljub vsaj 6-mesečnemu specialističnemu zdravljenju z maksimalnimi odmerki vseh standardnih protiastmatskih zdravil (inhalacijski glukokortikoid, dolgodelujoči agonist beta in/ali antilevkotrien);
- zavzetost za zdravljenje.

V Sloveniji doslej indikacijo za tovrstno zdravljenje sprejme Konzilij za obstruktivne bolezni pljuč Klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik.



Slika 2: ACT pred in 12 mesecev po zdravljenju z omalizumabom. Rezultati so prikazani za posameznega bolnika z označeno povprečno vrednostjo.

Tabela 2: Klinične značilnosti bolnikov po 12 mesecih zdravljenja z omalizumabom.

Št. bolnika	FEV1 (ml)	FEV1 (%)	Število poslabšanj v 12 mesecih	Metilprednizolon (mg)/dan	ACT
1	1600	56	0	8	25
2	1500	52	2	16	25
3	2390	89	0	0	23
4	2570	45	0	8	15
5	2090	71	2	4	21
6	4110	97	0	0	14
7	1730	45	0	4	20
8	2060	68	0	0	18
9	2410	79	2	4/2 dni	17
10	2090	68	0	0	24
11	2200	78	0	0	21
12	2750	62	0	0	20
13	2870	67	0	8/2 dni	22
14	1950	72	0	4/2 dni	14
15	3690	81	0	4/2 dni	20

FEV1–forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi

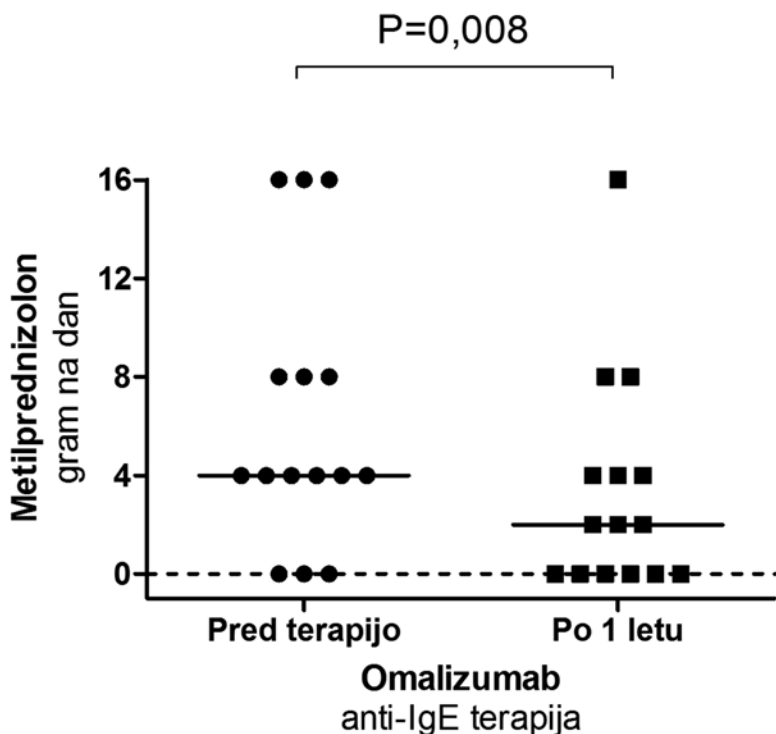
ACT–test urejenosti astme (asthma control test)

*Poslabšanje, ki je opredeljeno, če je zahtevalo dvig ali uvedbo odmerka sistemskega glukokortikoida.

Odmerek omalizumaba se določa glede na raven celokupnega IgE (cIgE) in telesno težo bolnika. Priporočen odmerek je 0.016 mg/kg na enoto IgE. Priporočeni odmerek se daje na 2 ali 4 tedne, odvisno od odmerka, ki ga mora bolnik prejeti. Zdravilo se daje subkutano. Pri nas se prvo dajanje izvede v času kratke bolnišnične obravnave, vse nadaljnje pa se izvajajo v specializirani pulmološki ambulanti naše klinike. Ponovna presoja o indiciranosti za nadaljevanje zdravljenja poteka po 16 tednih. V primeru kliničnega neuspeha ali pomembnih stranskih učinkov zdravljenje prenehamo.

Trajanje zdravljenja

V kliničnih raziskavah so bili bolniki zdravljeni od nekaj mesecev do enega leta. Po ukinitvi omalizumaba se je koncentracija c-IgE in število IgE receptorjev na bazofilcih vrnilo na raven pred pričetkom zdravljenja.¹⁶ Laboratorijskim spremembam so sledile tudi klinične posledice s ponovno



Slika 3: Odmerek sistemskega glukokortikoida pred in 12 mesecev po uvedbi omalizumaba. Rezultati so prikazani za posameznega bolnika z označeno mediano.

destabilizacijo astme. Švedski raziskovalci so poročali o izidih 6-letnega zdravljenja z omalizumabom pri skupini bolnikov s težko astmo. Eno leto po ukinitvi zdravljenja je imela večina bolnikov stabilno oziroma urejeno astmo, hkrati so pri teh bolnikih laboratorijsko dokazali zmanjšano reaktivnost bazofilcev in mastocitov.¹⁷

Metode dela

Od oktobra 2007 do decembra 2011 smo v zdravljenje z omalizumabom vključili 15 bolnikov, ki so zadostili vsem prej navedenim merilom in priporočilom iz literature.^{13,15} Med njimi je bilo 10 žensk in 5 moških, povprečna starost bolnikov pa 44,6 let. Njihove klinične značilnosti so razvidne iz Tabele 1. Zastopanost bolnikov po geografskih regijah je razvidna iz Slike 1. Vsi bolniki so pri rednem zdravljenju težke alergijske astme prejeli kombinacijo visokega odmerka inhalacijskega glukokortikoida in dolgodelujočega bronhodilatatorja ter antilevkotrien. Nekateri bolniki so prejeli tudi sistemski glukokortikoid, kot je to razvidno iz Tabele 1.

Odmerek omalizumaba je ustrezal priporočenim odmerkom v literaturi.¹⁸ Po 16 tednih smo pri vsakem bolniku vrednotili

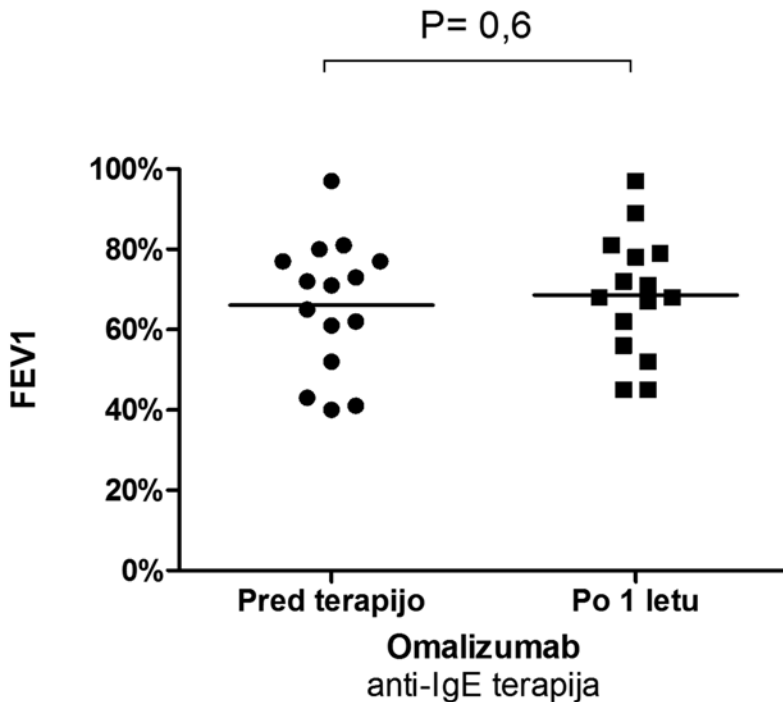
klinični odziv, pljučno funkcijo, odmerek sistemskega glukokortikoida, ki je potreben za urejanje astme. Ocenili smo, da vsi bolniki izpolnjujejo klinična merila za nadaljevanje zdravljenja, kot je to opisano v literaturi.^{1,19} Prvi odmerek zdravila so bolniki prejeli bolnišnično, vse ostale pa v pulmološki ambulanti naše klinike. Odmerke omalizumaba so prejeli na 14 dni ali na 4 tedne po priporočeni shemi glede na telesno težo in vrednost celokupnih IgE. Vsakokrat je bil opravljen telesni pregled, izmerjena pljučna funkcija in podan nasvet o zdravljenju. Ob pričetku in 12 mesecev po pričetku zdravljenja so nas zanimale naslednje spremenljivke:

- pljučna funkcija (izražena s FEV1);
- test ACT. To je validiran vprašalnik o urejenosti astme ali test nadzora astme (Asthma control test-ACT), ki vsebuje le 5 vprašanj o tem, koliko težav je imel bolnik zaradi astme v preteklih 4 tednih.²⁰ Maksimalni nabor točk iz testa je 25. Izid testa ACT 19 točk in manj kaže na neurejeno astmo;
- število poslabšanj astme na leto, pri čemer je bilo poslabšanje opredeljeno kot tako, ki je zahtevalo uvedbo sistemskega glukokortikoida ali pa povečanje omerka sistemskega glukokortikoida, ki so ga bolniki sicer uporabljali za vzdrževalno zdravljenje astme;
- odmerek sistemskega glukokortikoida, ki je bil potreben za vzdrževalno zdravljenje astme;
- stranski učinki jemanja zdravila.

Statistične metode

Porazdelitev spremenljivk za število poslabšanj astme, stopnjo omejitve aktivnosti, uporabo sistemskega glukokortikoida ter število poslabšanj astme je bila glede na normalnostni test Shapiro-Wilk neparametrična, zato smo za preverjanje statističnih razlik med skupinama pred in po zdravljenju z omalizumabom uporabili Wilcoxonov test.

Razporeditev spremenljivk za ACT in FEV 1 je bila parametrična, zato smo pri preverjanju statističnih razlik med skupinama uporabili parni t-test.



Slika 4: FEV1 pred in 12 mesecev po uvedbi omalizumaba. Rezultati so prikazani za posameznega bolnika z označeno povprečno vrednostjo.

Rezultati

Klinične značilnosti bolnikov po 12 mesecih zdravljenja prikazuje Tabela 2.

Po 12 mesecih ugotavljamo statistično pomembno zmanjšanje števila poslabšanj astme ($p=0.001$), ki bi zahtevala bolnišnično obravnavo, uvedbo sistemskega glukokortikoida ali pa dvig odmerka sistemskega glukokortikoida, ki ga bolnik sicer uporablja v rednem zdravljenju astme (Slika 1).

Statistično pomembno izboljšanje ($p < 0.0001$) po zdravljenju z omalizumabom smo ugotovili tudi pri rezultatu ACT (Slika 2).

Odmerek metilprednizolona (Slika 3), ki so ga bolniki potrebovali za vzdrževalno zdravljenje astme, se je po 12 mesecih statistično pomembno zmanjšal ($p = 0.008$).

Meritve pljučne funkcije se statistično niso razlikovale od tistih pred uvedbo omalizumaba (Slika 4).

Ena bolnica je imela na vbojdnem mestu rdečino, 3 bolniki so prehodno imeli znake rinitisa.

Razpravljanje

Skupini bolnikov s težko alergijsko astmo smo uvedli zdravljenje z biološkim zdravilom anti IgE-omalizumabom. Po 12

mesecih zdravljenja ugotavljamo statistično pomembno zmanjšanje števila poslabšanj, ki sicer terjajo povečanje odmerka sistemskega glukokortikoida in/ali bolnišnično obravnavo. Dokazali smo statistično pomembno izboljšanje meritev po vprašalniku ACT, ki opredeljuje urejenost astme. Oba kazalca tako kažeta na izboljšano kakovost življenja teh bolnikov ter s tem povezane zmanjšane odsotnosti iz šole ali iz delovnega mesta. Nihče od bolnikov na omalizumabu ni po uvedbi zdravljenja potreboval bolnišničnega zdravljenja. Tudi pretekle poročila¹⁵ kažejo, da imajo bolniki s težko alergijsko astmo, ki se zdravijo z omalizumabom, statistično značilno manj poslabšanj astme in nenačrtovanih obiskov zdravnika zaradi astme^{15,21} ter izboljšano kakovost življenja.¹⁵ V študiji INOVATE¹⁵ je Humbert s sodelavci poročal o zmanjšanju stopnje hudih poslabšanj astme pri bolnikih, zdravljenih z omalizumabom. Podobno je bila frekvenca obiskov urgence manjša pri skupini z omalizumabom v primerjavi s skupino s placebom.

Prav tako so z uporabo vprašalnika (AQLQ) ugotovili izboljšane parametre kvalitete življenja^{15,1}.

Odmerek sistemskih glukokortikoidov, ki so ga naši bolniki prejeli za vzdrževalno zdravljenje astme, je bil statistično pomembno nižji od tistega pred pričetkom zdravljenja. Omalizumab smo uvažali bolnikom v stabilnem obdobju astme, potem ko smo z zdravili za temeljno zdravljenje astmo uredili tako, da smo za posameznega bolnika dosegli optimalno vrednost pljučne funkcije. Zaradi preoblikovanja dihalnih poti pri nekaterih bolnikih ne moremo več doseči normalne preiskave pljučne funkcije. Takih bolnikov je bilo dvanajst. Preoblikovanje dihalnih poti je kompleksen proces, ki vodi v nepovratne spremembe dihalnih poti in nepopravljivo okvaro pljučne funkcije. Tudi po uvedbi omalizumaba vsaj v sorazmerno kratkem obdobju enega leta ni pričakovati izboljšanja pljučne funkcije. Ko pa urejenost astme merimo po simptomih nočne astme, porabi bronhodilatatorjev, simptomov dispneje in torej vsakodnevne oviranosti bolnikov zaradi astme (kar povzema vprašalnik ACT), pa je rezultat bistveno boljši kot pred začetkom zdravljenja. Pri 9 bolnikih smo

uspeli zmanjšati odmerek vzdrževalnega sistemskega glukokortikoida, pri 3 bolnikih pa smo sistemski glukokortikoid ukinili. Zniževanje sistemskega glukokortikoida poteka vedno počasi, v nekaj tednih, s spremljanjem klinične slike in pljučne funkcije. Tudi poročila različnih študij kažejo na t. i. »steroid – sparing« učinek. V primerjavi s placebom navajajo približno 25-odstotno zmanjšanja odmerkov sistemskih glukokortikoidov.^{22,23}

Meritve pljučne funkcije se po 12 mesecih zdravljenja niso statistično pomembno razlikovale od merjenj pred pričetkom zdravljenja. Podobne rezultate navaja Rodrigo s sodelavci v svoji nedavni študiji.²⁴ Verjetno gre tukaj za fenomen preoblikovanja dihalne poti s spremembami, ki so nepovratne. Obdobje enega leta je verjetno prekratko za ocenjevanje trenda gibanja pljučne funkcije. Zaradi preoblikovanja dihalnih poti in neobvladanega astmatskega vnetja pri bolnikih z astmo v letih opazujemo upadanje pljučne funkcije. Šele spremljanje bolnikov v daljšem obdobju bo pokazalo, ali imajo bolniki, ki so bili prej zdravljeni z omalizumabom, počasnejši trend upadanja pljučne funkcije v primerjavi z bolniki, ki tega zdravljenja niso bili deležni.

Stranski učinki pri naših bolnikih so bili redki in blagi ter niso zahtevali prekinitve zdravljenja. Glede varnosti zdravila v literaturi zaključujejo, da je večina stranskih učinkov blagih do zmernih in ne zahteva prekinitve zdravljenja.^{24,25} Prevalenca anafilakse je v poročilih redka (0,14 % za skupino z omalizumabom in 0,07 % pri skupini s placebom), prav tako je redka urtikarija (omalizumab 1,3 %, placebo 1,3 %). Niso našli povečane verjetnosti za nastanek maligne bolezni. Okužbe s paraziti sprožijo nastajanje IgE, ki sodelujejo v efektorskem mehanizmu obrambe zoper parazite. Teoretično je torej možno, da omalizumab poveča občutljivost za okužbo s paraziti. V poročilih je okužba s paraziti redka (omalizumab 0,19 %, placebo 0,16 %), previdnost se svetuje le pri bolnikih, ki potujejo v področja, kritična za okužbo s paraziti.²⁵

V zadnjem času se v literaturi pojavlja vprašanje preozkega terapevtskega okna.^{26,27} Razen v literaturi opisanega prikaza primera zdravljenja težke nealergijske astme,²⁸ doslej

še ni dokazov, na osnovi katerih bi indikacijo za uvedbo tega zdravila lahko razširili na nealergijsko astmo. Morda so kandidati za zdravljenje z omalizumabom tudi bolniki z ravniho celokupnih IgE zunaj doslej opredeljenih meja in pa bolniki z nealergijsko astmo ter povišanimi celokupnimi IgE.

Prav tako za sedaj ni dovolj podatkov, ki bi dovoljevali dajanje zdravila pri alergijski bronhopulmonalni aspergilozi (ABPA) in sindromu Churg Straussove. Pri slednjem so celo opisani relapsi in poslabšanja bolezni ob uvedbi omalizumaba in zmanjšanju odmerka sistemskega glukokortikoida. Evropska agencija za zdravila EMEA priporoča posebno previdnost in opozorilo pri uporabi omalizumaba, kadar nastopijo pomembna periferna eozinofilija, vaskulitični izpuščaji, slabšanje respiracijske simptomatike, težave s srčno mišico in nevropatije.²⁹

Zaključek

Omalizumab je biološko zdravilo, ki se uporablja pri zdravljenju težke alergijske astme. Pri ustrezno izbranih bolnikih se pomembno zmanjša število poslabšanj bolezni, izboljša urejenost astme, zmanjša odmerek sistemskega glukokortikoida, ki ga nekateri bolniki potrebujejo kot vzdrževalno zdravljenje težke astme. V sorazmerno kratkem obdobju enega leta ni bilo izboljšanja pljučne funkcije, kar si lahko razlagamo s procesom predhodnega preoblikovanja dihalnih poti. Prav zato je potrebno bolnike z neugodnim potekom alergijske astme odkrivati in jih tudi prepoznati kot kandidate za biološko zdravljenje te bolezni.

Menim, da v Sloveniji sicer še obstajajo bolniki s težko alergijsko astmo, ki pa jih zdravniki žal še niso prepoznali kot ustrezne kandidate za zdravljenje z omalizumabom.

Zahvala

Zahvaljujem se prof. dr. Mitji Košniku, dr. med., in prof. dr. Stanislavu Šuškoviču, dr. med., ki sta sodelovala pri kliničnih presojah in vpeljavi zdravljenja z omalizumabom v slovenski prostor. Doc. dr. Petru Korošču, univ. dipl. biol., se zahvaljujem za kritično strokovno branje članka ter sodelo-

vanje pri statistični obravnavi podatkov. Kolegici Katji Adamič, dr. med., se zahvaljujem za sodelovanje pri naboru dela podatkov.

Literatura

- Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 2006; 345: 2689–95.
- Geha RS, Jabara HH, Brodeur SR. The regulation of immunoglobulin E classswitch recombination. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 721–32.
- Infuhr D, Cramer R, Lamers R, Achatz G. Molecular and cellular targets of anti-IgE antibodies. *Allergy* 2005; 60: 977–85.
- Owen CE. Anti-immunoglobulin E therapy for asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 417–24.
- Oettgen HC, Geha RS. IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 429–40. [Erratum, *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 591.]
- Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol* 1993; 151: 2623–32.
- Hochhaus G, Brookman L, Fox H, et al. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimized dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 491–8.
- Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, et al. The effect of an 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: 1828–34.
- Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 583–93.
- MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, et al. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997; 158: 1438–45.
- Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 527–30.
- Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1147–54.
- Global strategy for asthma management and prevention. Global initiative for asthma (GINA) 2011.
- Šuškovič S, Kosnik M, Flezar M et al. Stališče bolnišnice Golnik-KOPA, Združenja pneumatologov Slovenije in Katedre za družinsko medicino do obravnave odraslega bolnika z astmo. *Zdrav Vestn* 2007; 76(6): 369–371.
- 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. *Allergy* 2005; 60:309–16. a) Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Novartis, maj 2012.
- Saini SS, MacGlashan DW, Adelman DC, et al. Downregulation of human basophil IgE and FcεRI surface densities and mediator release by anti IgE infusion is reversible in vitro and in vivo. *J Immunol* 1999; 162: 5624–5630.
- Nopp A et al. CD-sens and clinical changes during withdrawal of Xolair after 6 years of treatment. *Allergy* 2007; 62: 1175–1181.
- Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol* 2000; 18: 157–62.
- Bousquet J, Rabe K, Humbert M et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Resp Med* 2007; 101: 1483–92.
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59–65.
- Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 87–90.
- 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.
- Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, et al.; Omalizumab 011 International Study Group. Efficacy and safety of a recombinant antiimmunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 632–638.
- 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: a systematic review. *Chest* 2011; 139: 28–35.
- Corren J, Casale TB, Lanier B, et al. Safety and tolerability of omalizumab. *Clinical and Experimental Allergy*, 2009; 39: 788–797.
- Bhat KD, Calhoun J. Omalizumab in asthma: is the therapeutic window too small? *Chest* 2011; 139: 8–10.
- Perez de Liano LA, Vennera MC, Parra A et al. Effects of omalizumab in aspergillus associated airway disease. *Thorax* 2011; doi: 10.1136/thx.2010.153312.
- Berge M et al. Beneficial effects of treatment with anti IgE antibodies (omalizumab) in a patient with severe asthma and negative skin prick test results. *Chest* 2011; 139: 190–193.
- European Medicines Agency (EMA): Omalizumab (Xolair) full prescribing information (EU), May 2007. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xolair/H-606-PI-en.pdf>, accessed 8 April 2008.