

# ANTI-IgE BLOCKERAR CENTRAL ASTMAMEKANISM



**THOMAS SANDSTRÖM**, professor, överläkare, lung- och allergikliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå  
thomas.sandstrom@lung.umu.se



**GUNILLA HEDLIN**, professor, verksamhetschef, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm

Trots att vi i dag har ett flertal effektiva astmamediciner är svår persisterande astma ändå ett betydande problem. Dessa patienter har en påtaglig nedsättning i sin livsföring och livskvalitet. Gruppen står för en stor del av de hälsoekonomiska kostnaderna vid astma till följd av medicinkostnader, akutbesök, akutbehandlingar, sjukhusvård och sjukskrivningar.

Trots framsteg med kombinationsbehandling med långverkande beta 2-agonister och inhalationssteroider har det rapporterats att astmasymtom, inklusive nattastma och bristande sjukdomskontroll, ändå är vanligt förekommande [1, 2].

Den mycket diskuterade studien Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) visade att en oväntat stor andel av patienterna inte lyckades uppnå god astmakontroll, trots att man i slutet av studien gav orala steroider [3].

Detta indikerar att det finns komponenter i astmasjukdomen som är relativt resistent mot steroidbehandling. Det är därför intressant att utveckla nya mediciner som angriper centrala sjukdomsmekanismer.

## IgE-molekylen central vid typ 1-allergi

IgE är en på många sätt central molekyl vid typ 1-allergi, eftersom den är den molekyl som förmedlar kroppens igenkännande av allergen. Specifikt IgE kan bildas vid sensibilisering mot pollen, pälsdjur, nötter, kvalster, latex och andra komponenter. Dessa antikroppar binds till IgE-receptorer (FcεR).

När allergen binds till högaffinitets-IgE-receptorer (FcεRI) på mastceller sker klassisk »cross-linking« mellan receptorer, vilket leder till mastcellsaktivering och frisättning av en rad mediatorer av betydelse för både akut och kronisk inflammation vid allergi och astma.

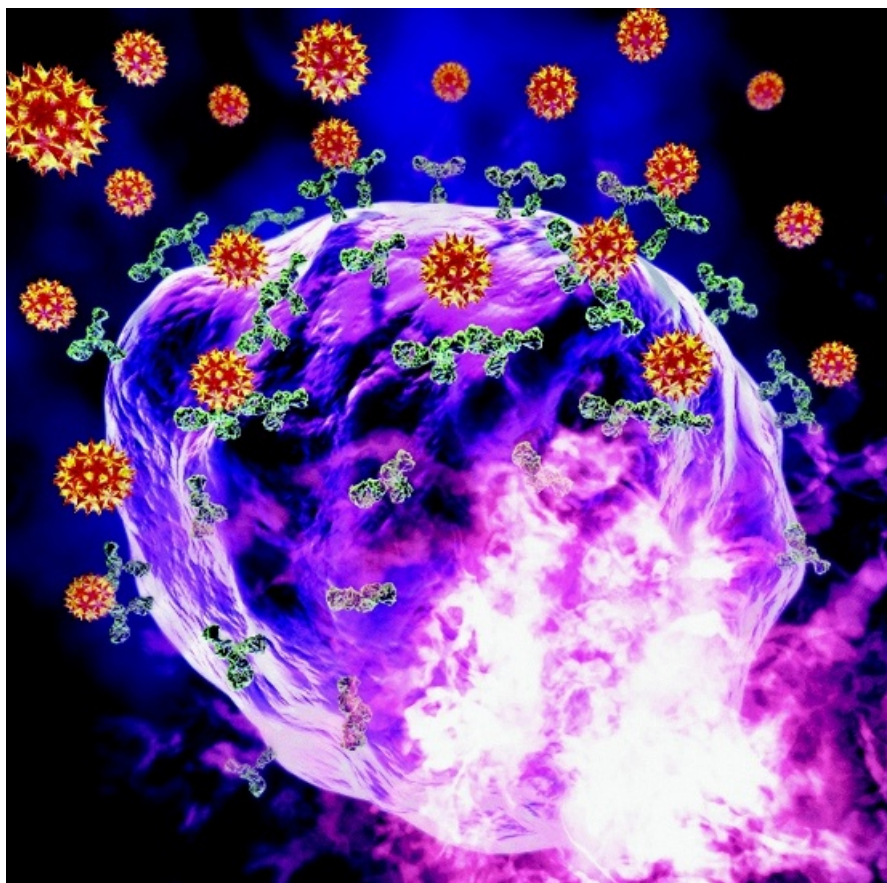


Illustration: Hybrid Medical Animation/SPL/IBL

Mastceller har en viktig roll i det IgE-förmedlade allergensvaret. Anti-IgE-molekylen omalizumab kan hindra IgE-molekyler från att fästa vid mastceller – och därmed hindra att astmamediatorer frisätts.

Dessutom kan effekter på celler med lågaffinitets-IgE-receptorer (FcεRII) på sin yta spela en viktig roll vid allergeninducerad inflammation.

IgE har en direkt effekt på differentiering och migration av dendritiska celler och spelar även en roll för deras interaktion med T-hjälparceller typ 2 (Th2) och reglering av B-celler och IgE-produktion [4]. Detta är universellt för all typ 1-allergi, som kan manifesteras sig i en rad olika organ: astma i lungorna, allergisk konjunktivit, allergisk rinit (»hösnuva«), atopisk dermatit, födoämnesallergier, läkemedelsallergier, anafylaktiska reaktioner m m.

## Omalizumab – en anti-IgE-molekyl

Omalizumab är en anti-IgE-molekyl. Det är en till 95 procent human IgG1-molekyl, som är riktad mot den kon-

## SAMMANFATTAT

**Omalizumab** är en anti-IgE-antikropp som ges subkutant och binder cirkulerande IgE, som i sin tur hindras från att binda till Fcε-receptorer på mastceller och antigenpresenterande celler.

**Omalizumab** förbättrar livskvaliteten och minskar exacerbationsfrekvensen för vuxna och barn från 12 års ålder med svår, persisterande allergisk astma, som inte kan kontrolleras med långverkande beta 2-agonist och inhalationssteroid.

**Preparatet** har bedömts som kostnadseffektivt i denna population.

**Anafylaxiliknande** reaktioner har förekommit i låg frekvens (<0,2 procent), och uppföljning upp till 4 år har inte påvisat några andra betydelsefulla biverkningsrisker.

stanta regionen ( $\epsilon\epsilon 3$ ) på IgE-molekylen och som därmed förhindrar att IgE binder sig till Fc $\epsilon$ -receptorer på t ex mastceller.

Omalizumab ges som subkutan injektion och binder fritt cirkulerande IgE, som elimineras inom loppet av några timmar. Receptorbundet IgE frisätts gradvis och kan efter hand bindas upp av anti-IgE.

En immundämpande effekt av omalizumab har visat sig i form av minskad eosinofil inflammation i bronkerna vid astma och i näsan vid hösnuva [5, 6]. Av stor betydelse är även en kraftfull nedreglering av Fc $\epsilon$ -receptoruttrycket på basofiler, mastceller och dendritiska celler. Detta medför en minskad kapacitet hos dessa celler att svara på allergenstimulering [4, 7].

### Dokumenterad i flera studier

Omalizumabbehandling vid svår allergisk astma (Global Initiative for Asthma [GINA] steg IV) har redovisats i en rad studier. Omalizumab gavs subkutan varannan till var fjärde vecka, baserat på patientens kroppsvikt och basal total-IgE-nivå [8-13]. Flertalet studier var inriktade på att klarlägga omalizumabs effekter på astmaexacerbationer, i huvudsak definierade som astmaförsämring som krävde systemisk behandling med kortikosteroider. Omalizumab gav minskad exacerbationsfrekvens och en förbättring av lungfunktion, symtom och livskvalitet samt hade i flera fall även en steroidbesparande effekt.

En metaanalys på över 4 000 patienter rapporterade en 50-procentig reduktion av extra läkarbesök, behandling på akutmottagning och sjukhusinläggningar jämfört med placebo [14]. Dessa effekter var likartade i åldersgrupperna 12-18 år och 18-64 år, medan gruppen >65 år inte uppvisade signifikant skillnad mellan aktiv behandling och placebo. Reduktionen av exacerbationsfrekvens var mest uttalad hos gruppen med FEV<sub>1</sub> <60 procent av normalt, även om den var signifikant även i de grupper som hade FEV<sub>1</sub> 60-80 procent och >80 procent.

### Kostnadseffektiv vid svårare astma

Tillägg av omalizumab har visats ge möjlighet till steroidreduktion vid astma [12, 13]. En undersökning som studerade exacerbationsfrekvensen parallellt med steroidreduktion visade på såväl signifikant steroidreduktion för omalizumab

som minskning av exacerbationer [13].

De hälsoekonomiska aspekterna av omalizumabterapi har utvärderats mot bakgrund av att gruppen patienter med svår astma har stora kostnader för läkemedel, sjukvård, sjukskrivningar m m [15, 16].

Läkemedelsförmånsnämnden har bedömt preparatet vara kostnadseffektivt när det används inom den registrerade indikationen vid svårare fall av allergisk astma.

### Omalizumab vid barnastma

Omalizumab är registrerat för behandling av ungdomar 12-18 år, eftersom preparatets effektivitet i den åldersgruppen visat sig vara likartad den hos vuxna [17].

Effektiviteten hos barn i yngre ålder med svår allergisk astma har studerats i begränsad omfattning.

I en studie på 334 barn i åldern 6-12 år med måttligt svår till svår allergisk astma och en underhållsdos av beklometason på 168-420 µg per dag jämfördes tillägg av omalizumab med tillägg av placebo [18]. Man fann en signifikant sänkning av inhalationssteroidbehovet för omalizumab jämfört med placebo och att ett betydande antal barn helt kunde sluta med inhalationssteroid. Behandlingseffekterna på symtom, lungfunktion, beta 2-agonistanvändning och livskvalitet var likartat positiva. Biverkningsprofilen var hos barn, liksom hos vuxna, god [18].

»Upp till 4 års uppföljning av 57 000 patienter jämfört med kontrollmaterial indikerar ingen ökning av malignitet, trombocytopeni eller parasitinfektioner ...«

### Anti-IgE-behandling i praktiken

Omalizumabbehandling kan ges vid svår astma som inte kan kontrolleras med konventionell behandling med långverkande beta 2-agonist, inhalationssteroider och vanligen leukotrienhämmare och där allergi har bedömts vara en viktig drivande faktor.

Behandlingen ges som subkutan injektion varannan till var fjärde vecka beroende på patientens IgE-nivå och kroppsvikt, enligt tillverkarens schema. IgE-nivåerna ska vara 30-700 IE/ml. Högre nivåer skulle kräva mycket stora mängder av läkemedlet, med synnerligen höga kostnader som följd, och har inte utvärderats i kontrollerade studier. Patienter med IgE >75 IE/ml har i metaanalyser visat sig få bättre effekt som grupp räknat än de med lägre IgE-nivåer [14].

Lokala reaktioner på injektionsställen är vanliga, i likhet med allergenspecifik immunterapi. Anafylaxiliknande re-

aktioner har förekommit i låg frekvens, cirka 0,2 procent, och även urtikaria har rapporterats. Upp till 4 års uppföljning av 57 000 patienter jämfört med kontrollmaterial indikerar ingen ökning av malignitet, trombocytopeni eller parasitinfektioner [19].

Efter 16 veckors behandling rekommenderas att man utvärderar det kliniska förloppet, exacerbationsfrekvens, reduktion av orala steroider och lungfunktion samt eventuellt bronkiell hyperreaktivitet med metakolintest för att avgöra om behandlingen ska fortsätta.

Olika patienter kan förbättras på olika komponenter, och rekommendationer om den absoluta magnituden av förbättring är därför svåra att ge. Ett nationellt register för omalizumabbehandlade patienter är upprättat och kommer förhoppningsvis att underlätta utformningen av kommande rekommendationer.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Thomas Sandström har deltagit i design och genomförande av forskningsstudier med Novartis samt föreläst och givit vetenskaplig rådgivning. Gunilla Hedlin: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

- Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, 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(6):583-93.
- 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;60:309-16.
- Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy.* 2005;60:302-8.
- Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):265-9.
- Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(2):182-8.