

Το omalizumab στο άσθμα

Εμπειρία πριν και μετά την έγκριση του φαρμάκου

Dean T. Chiang, Justin Clark, and Thomas B. Casale
Clinical reviews in Allergy and Immunology 2005; 29(1):3-16

Επιμέλεια και απόδοση στα ελληνικά

ΕΦΗ ΠΟΥΡΝΑΡΑ, MD

Η ανοσοσφαιρίνη E και η αλλεργική απάντηση

Ο ρόλος της IgE στα αλλεργικά νοσήματα, από το 1967 που πραγματοποιήθηκε η ταυτοποίησή της, έχει επαρκώς τεκμηριωθεί. Τα αυξημένα επίπεδά της είναι το σύννηθες εύρημα σε όλο το φάσμα των αλλεργικών νοσημάτων. Τα ευαισθητοποιημένα άτομα παράγουν IgE, που αναγνωρίζει ειδικούς αντιγονικούς επιτόπους. Όταν ένα συγκεκριμένο μόριο IgE αναγνωρίσει το αντιγόνο που εκφράζει τους αντίστοιχους επιτόπους και το Fc τμήμα της συνδεθεί με τους υποδοχείς υψηλής συγγένειας (FcεRI) των μαστοκυττάρων, βασεοφίλων, δενδριτικών κυττάρων, ακολουθεί μία ενδοκυττάρια διαδικασία που κορυφώνεται με την έκλυση μεσολαβητών και κυτταροκινών (ισταμίνη, προσταγλανδίνες, λευκοτριένια, ιντερλευκίνες). Αυτοί ακριβώς οι μεσολαβητές είναι υπεύθυνοι για τις κλινικές εκδηλώσεις των ατοπικών νοσημάτων.

Τα χαρακτηριστικά του omalizumab

Το omalizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, που παρασκευάζεται με την τεχνολογία του ανασυνδυασμού του DNA από αντίσωμα ποντικού. Το τελικό αντίσωμα αποτελείται από 95% ανθρώπινες και μόνο 5% αλληλουξίες νοκλιοτιδίων ποντικού. Το omalizumab συνδέεται στην Cε3 περιοχή της βαριάς αλυσού της IgE που ταυτίζεται με την περιοχή σύνδεσης με τον υποδοχέα υψηλής συγγένειας (FcεRI) των μαστοκυττάρων και των βασεοφίλων. Κατά συνέπεια, το omalizumab δεν συνδέεται με την IgE που είναι ήδη συνδεδεμένη στην κυτταρική επιφάνεια και επομένως δεν οδηγεί στο λεγόμενο cross-linking και την απελευθέρωση των μεσολαβητών της φλεγμονής. Συνδέεται με την ελεύθερη IgE, σχηματίζοντας τριμερή και εξαμερή συμπλέγματα που απομακρύνονται από την κυκλοφορία μέσω του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, χωρίς την ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

Δράσεις του omalizumab

Ελάττωνει δραματικά (έως και 99%) την ελεύθερη IgE εντός της πρώτης ώρας μετά την υποδόρια χορήγησή του. Η πιο σημαντική όμως δράση του omalizumab είναι η ελάττωση κατά 73% και 97% της έκφρασης των FcεRI στην επιφάνεια των βασεοφίλων, μετά από 7 και 90 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας αντίστοιχα. Αντίστοιχη ελάττωση σημειώνεται και στην έκφραση των υποδοχέων FcεRI στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων, αν και χρειάζεται περισσότερος χρόνος. Αξιοσημείωτη είναι επιπλέον η προκαλούμενη ελάττωση και των FcεRI των δενδριτικών κυττάρων (DC1,DC2), επιδρώντας έτσι και στη φάση ευαισθητοποίησης των αλλεργικών απαντήσεων.

Omalizumab και φλεγμονή του βρογχικού δένδρου

Οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με omalizumab, συγκρινόμενοι με τους μάρτυρες, παρουσίασαν στατιστικά σημαντική ελάττωση των ηωσινοφίλων στα πτύελα, καθώς και των ηωσινοφίλων, των IgE⁺ κυττάρων και των υποδοχέων υψηλής συγγένειας (FcεRI) των κυττάρων του βρογχικού βλενογονίου που συμμετέχουν στη φλεγμονή (Djukanovic et al).

Το omalizumab στο άσθμα

Οι ασθενείς με σοβαρό και επίμονο άσθμα που δεν έχουν επιτύχει ικανοποιητικό έλεγχο της νόσου, παρά τη βέλτιστη αγωγή σύμφωνα με τις επικρατούσες οδηγίες για την αντιμετώπιση του άσθματος, είναι υψηλού κινδύνου για να παρουσιάσουν σοβαρές παροξύνσεις και αυξημένη θνησιμότητα. Οι Bousquet et al συγκέντρωσαν τα στοιχεία επτά κλινικών μελετών, για να εκτιμήσουν την επίδραση του omalizumab στις παροξύνσεις του άσθματος, σε ασθενείς με σοβαρό και επίμονο άσθμα. Οι μελέτες αυτές συμπεριέλαβαν 4.308 ασθενείς (2.511 έλαβαν αγωγή με omalizumab) και έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση κατά 38% στις

παροξύνσεις και κατά 47% στον αριθμό των επισκέψεων στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα των Humbert et al, που τυχαιοποίησαν 419 ασθενείς που παρέμεναν συμπτωματικοί, παρά την αγωγή με υψηλές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, σε συνδυασμό με β2 διεγέρτες μακράς δράσης. Ένα σημαντικό, πρακτικό ενδιαφέρον αναφορικά με τη χορήγηση του omalizumab, είναι το κόστος. Με δεδομένο το γεγονός ότι οι πάσχοντες από σοβαρό και επίμονο άσθμα χρειάζονται συχνότερες επισκέψεις στο τμήμα επειγόντων, καθώς και νοσηλείες που επιβαρύνουν το κόστος των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας, το omalizumab έχει καλή σχέση κόστους-αποτελέσματος, με την προϋπόθεση ότι γίνεται σωστή επιλογή ασθενών.

Ασφάλεια

Μία ευρεία σειρά μελετών έδειξε ότι το omalizumab είναι μία σχετικά ασφαλή και καλά ανεκτή φαρμακευτική ουσία και φαίνεται να διαφέρει ελάχιστα από το placebo, όσον αφορά στον τύπο και στη συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβαμάτων. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που συσχετίζεται με τη χορήγηση του omalizumab, είναι η αντίδραση στη θέση της ένεσης. Μια μεγάλη μετα-ανάλυση οκτώ μελετών φάσης II και III, με 3.041 ασθενείς, έδειξε ότι η συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν παρόμοια με αυτή των μαρτύρων. Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβαμάτα αναφέρθηκαν στο 2,6% των ασθενών που πήραν θεραπεία με omalizumab και στο 2,8% εκείνων που πήραν placebo. Κακοήθειες αναφέρθηκαν στο 0,5% της ομάδας του omalizumab σε σχέση με το 0,2% της ομάδας των μαρτύρων. Μία ανεξάρτητη επιτροπή ογκολόγων δεν βρήκε καμία αιτιολογική συσχέτιση ανάμεσα στην αγωγή με omalizumab και στην ανάπτυξη κακοθειών. Παρόλα αυτά η φαρμακοεπαγρύπνηση και η παρατήρηση ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την έγκριση του φαρμάκου συνεχίζεται.