

Astma ning selle ravi omalizumabiga: toime, ohutus ja kasutamine lastel

Liis Lääts¹

Bronhiaalastma on maailmas üks levinumaid haigusi, millele endiselt otsitakse tõhusamaid ravimeid. Kliinilises praktikas üle kümne aasta kasutatud immunoglobuliin E vastase monokloonne antikeha omalizumabi toime põhimõte on teada, kuid vaja on täpsustada, millist osa patogeneesist see mõjutab. Artiklis on antud ülevaade omalizumabi toimest, ohutusest ja kasutamisest lastel ning käsitletud ka astmat ja selle ravimi kasutamist astma ravis.

OMALIZUMAB

Immunoglobuliin E (IgE) vastu on arendatud hulgaliselt ravimeid, näiteks monokloonne antikeha 12, lumiliksimumab, IgE-vastane vaktsiin ning omalizumab (1). Eestis on praegu nende seast kliinilises kasutuses vaid omalizumab.

Omalizumabi registreeritud kasutamishäidustused on raske püsiv allergiline astma ning krooniline spontaanne urtikaaria (KSU). KSUd võib ravida omalizumabiga, kui eelnevalt kasutatud H1-antihistamiinikumide toime pole olnud piisav (2). KSU raviks võib seda anti-IgE-d määrata alates 12. eluaastast. Omalizumabi toimet ja uuringuid KSU ravimina, mille toimemehhanismid on arvatavasti teistsugused kui astma korral, on detailsemalt käsitletud mujal (3, 4). Omalizumabi näidustusi astma raviks on käsitletud lõigus „Laste ravimine omalizumabiga“.

Omalizumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil saadud humaniseeritud monokloonne IgG1 antikeha, mis seob seerumi vaba IgE-d ja inhibeerib selle toimeid. Täpsemalt seondub omalizumab IgE Fc-osaga (ingl *fragment crystallizable region*). Sama IgE fragment Fc seondub inimkehas väga afiinse IgE loomuliku retseptori FcεRI-ga näiteks nuumrakkudel, basofiilidel ja makrofaagidel (5). Omalizumabi on varasemates uuringutes manustatud ka inhalatsioonina ja veenisisesi, kuid Eestis on registreeritud nahaalusi kasutamiseks mõeldud ravimvorm (2, 5).

Omalizumab lahkub kehast sarnaselt IgG kliirensiga. IgG lõhustub maksa retikuloendoteliaalsüsteemis ja endoteelirakkudes ning eritub lisaks intaktsena sapiga. IgE-ga

kompleksi moodustades väljutub ravim ka spetsiifilise kliirensiga (2).

Tõenäosus, et omalizumab tekitab koostoimeid teiste ravimitega, on väike, kuna anti-IgE ei elimineeru tsütokroom P450 ensüümide, väljavoolupumpade ega valkudega seondumise kaudu. Uuringuid omalizumabi mõju kohta teiste ravimpreparaatide või vaktsiinide toimele kehas pole tehtud. Omalizumabi elimineerumise poolväärtusaeg astmaga patsientide seerumist on olnud keskmiselt 26 päeva (2).

ASTMA DEFINITSIOON, RAVI JA KLASSIFIKATSIOON LASTEL

Astma on hingamisteede krooniline põletikuline haigus, mida iseloomustab bronhiimaskestast infiltratsioon põletikurakkudega (aktiveeritud T-lümfotsüüdid, eosinofiilid, numrakud, makrofaagid). Tüüpilised astma sümptomid on vilisev hingamine, õhupuudustunne, köha, rindkere pingsustunne ja taaspöörduv hingamisteede obstruktsioon. Sümptomid varieeruvad nii ajas, intensiivsusest kui ka kestuselt (6).

Astma on väga heterogeenne haigus, mille patogeneesis on olulised nii geneetiline taust kui ka keskkonnategurid. Lastel on astma patogenees ja sellel põhinev alatüüpideks jaotamine veelgi keerukam. Nagu täiskasvanutelgi võib lastel astmat klassifitseerida kõige lihtsamalt allergiliseks ja mitteallergiliseks. Alternatiivideks on peetud vanusel, atoopia esinemisel, raskusastmel, sümptomite püsivusel, kontrolli staatusel põhinevat jaotust (7).

Praegu on astma põhiravimid endiselt inhaleeritavad kortikosteroidid (IKSid)

Eesti Arst 2017; 96(8):467–473

Saabunud toimetusse: 28.03.2017
Avaldamiseks vastu võetud: 29.05.2017
Avaldatud internetis: 27.09.2017

¹ meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala 6. kursuse tudeng

Juhendaja:
dtsent Maire Vasar –
TÜ Kliinikumi lastekliinik

Kirjavahetajaautor:
Liis Lääts
liislaats@gmail.com

Võtmesõnad:
astma, ravi, omalizumab,
lapsed

Eesti Arstiteadus-
üliõpilaste Seltsi ja
ajakirja Eesti Arst
artikkelkonkurss „Minu
esimene publikatsioon“
2.-3. koha pälvinud
artikkel.

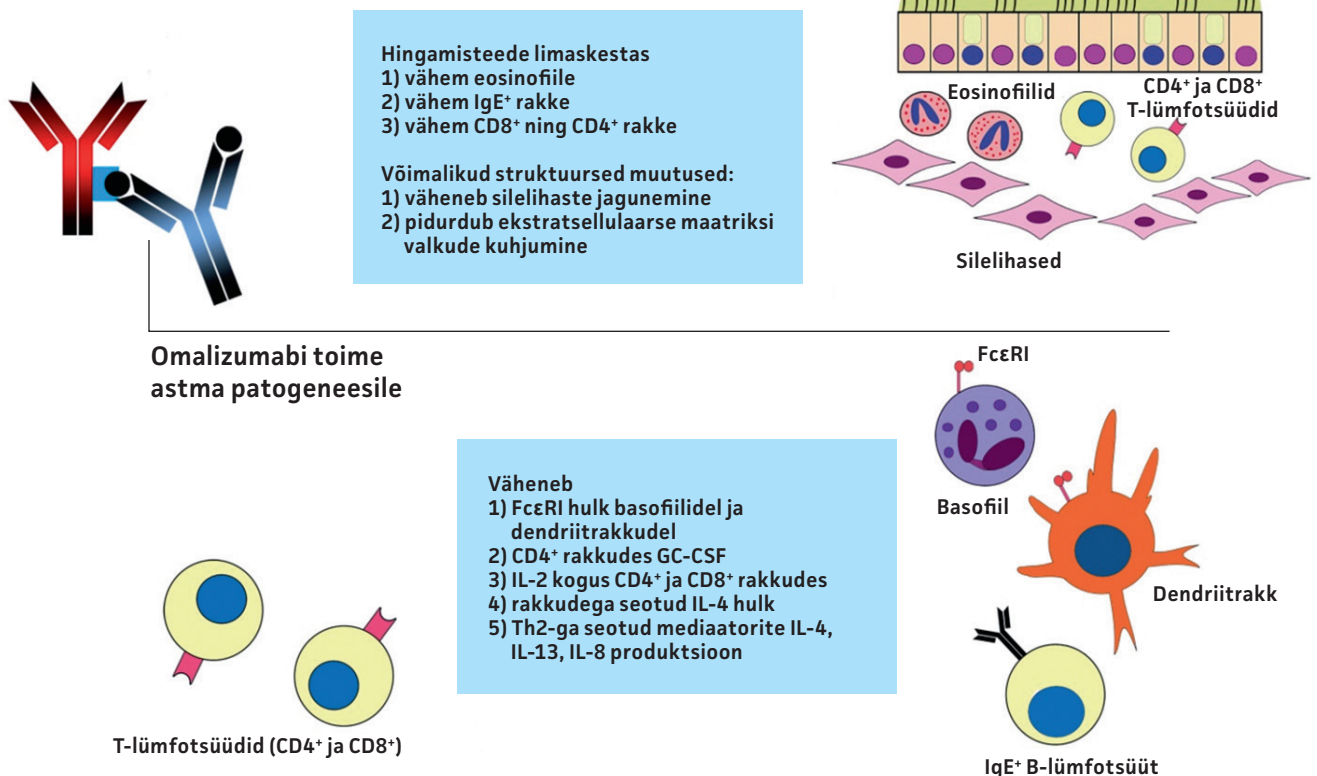
ja bronhodilataatorid (5). Ravimiturule ilmunud uued preparaadid on välja töötatud eeskätt raske astmaga täiskasvanud patsientidele. Ka lastel võib esineda mõõdukat kuni rasket astmat, mille üle kontrolli saavutada ja hoida on raske. Sellistel puhkudel on vaja ravi täiendada. Omalizumab on astma täiendravi üks uuemaid võimalusi, kuid arendamisel on ka teised astma patogeneesis osalevate mediaatorite ja tsütokiinide vastu suunatud bioloogilised ravimid.

OMALIZUMABI TOIME MOLEKULAARNE JA RAKULINE TASAND

Omalizumab muudab astma patogeneesis osalevate rakkude hulka, nende pinnaretseptorite koosseisu, erinevate põletiku-mediaatorite vabanemist (vt joonis 1). IgE moodustab omalizumabiga kompleksi, mis arvatavasti ei aktiveeri komplekti ega tekita tüsistusi väikeste mõõtmete tõttu. Juba FcεRI-le kinnitunud IgE-ga omalizumab ei seondu. Vastasel juhul saaks toimuda rist-sidumine (ingl *cross-linking*) ning järgnevalt nuumrakud ja/või basofiilid aktiveeruda-degranuleeruda (5).

Ravi toimel väheneb eosinofiilide hulk bronhiepiteelis, limaskestaaaluses koes ning rögas (8, 9). Noga kaasautoritega leidis, et omalizumabi mõjul suureneb perifeerses veres apoptoosi markerit anneksiin V kandvate eosinofiilide osa, kuid aktiveerunud eosinofiilide hulk on võrreldav platseebograpi patsientide omaga. Samas uuringus selgus GM-CSFi (granulotsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriv faktor, s.o eosinofiilide arenguks ja ellujäämiseks vajalik mediaator) hulga vähenemine põhiliselt CD4⁺ T-rakkudes ning IL-2 (interleukiin-2) kontsentratsiooni vähenemine nii CD4⁺ kui ka CD8⁺ rakkudes. Märkimisväärselt kahanes ka IL-13⁺ CD8⁺ rakkude arv perifeerses veres. Lümfootsüüdiseseid muutusi IL-5, IFN-gamma (gammainterferoon) või TNF-alfa (tuumorinekroosifaktor alfa) hulgas omalizumabi ja platseebograpi patsientidel ei leitud (10).

Hiirtega tehtud katsetes on näidatud, et IgE stimuleerib nuumrakkude resistentsust apoptoosi suhtes. Seega võib ravi omalizumabiga nuumrakkude eluiga lühendada (11). Van Renseni jt tehtud uuringus aga ei leitud ravirühmas nuumrakkude hulga vähenemist (9).



Joonis 1. Omalizumabi teadaolevad toimed rakulisel ja molekulaarsel tasandil.

Omalizumabi toimel kahanes bronhide limaskestas IgE⁺, CD4⁺ ja CD8⁺ rakkude üldhulk, lisaks vähenes rakkudega seotud IL-4 kogus (8). Muutusi FcεRII-d (IgE suhtes väiksema afiinsusega retseptor) kandvate rakkude, makrofaagide, B-lümfotsüütide ning neutrofiilide elastaasi hulgas pole leitud (9). Ravi käigus vähenes FcεRI-d kandvatest rakkudest basofiilidel ja dendriitrakkudel selle retseptori hulk muuseas ka mitteatoopikutest patsientidel (12, 13). Praktikas kasutatavas annuses ei mõjuta omalizumab basofiilide degranulatsiooni ega histamiini kogust neis rakkudes, kuid vähendab Th2 tsütokiinide IL-4 ja IL-13 ning kemokiini IL-8 produktsiooni (13).

Dendriitrakkude muutuse kohta on saadud vastukäivaid tulemusi, kuid arvata-vasti väheneb omalizumabiga I ja II tüüpi prekursor-dendriitrakkude (vastavalt pDC1 ja pDC2) pinnal FcεRI ekspressioon võrdeliselt vaba IgE verekontsentratsiooni muutusega (9, 14, 15). Sellest lähtuvalt võiks oletada ka antigeenide presenteerimise vähenemist, kuna eelnevalt on leitud FcεRI osalemist IgE vahendatud antigeenide esitluses (16).

Huvitaval kombel on saadud positiivseid ravitulemusi ka mitteatoopilistel astmapatsientidel ning see on soosinud alternatiivsete omalizumabi toimemehhanismi teooriate teket. On pakutud, et eosinofiilidest-uumrakkudest sõltumatu bronhilimaskesta põletik või õhust mittepä-rinevate allergeenide vastane IgE reaktsioon tekitavad astmat (17). Samuti on leitud antigeenisõltumatut IgE mõju uumrakkude tsütokiinide ja leukotrieenide tootmisega (18). Võimalik, et IgE reageerib keha oma antigeenidega või FcεRI-d seostuvad ükstei-sega ning see viib ristsidumiseni (19).

Hiljuti saadi uuringus täiskasvanud mitteatoopilistel (nahatorketest) negatiivne tulemus või seerumi IgE ≤ 0,35 kU/l) astmapatsientidel 20nädalase omalizumabi ravikuuri järel forsseeritud ekspiraatorne sekundimahu (FEV₁) paranemine (mediaan FEV₁ +11%). Samal ajal omalizumabraviga vähendati IKS-i doosi 400 µg-lt 200 µg-ni. Ravirühma patsientide bronhilimaskestas kahanes IgE⁺ rakkude hulk, kuid näiteks eosinofiilide, uumrakkude või B-rakkude hulgas olulisi muutusi ei esinenud (17). See leid võiks kinnitada lokaalsest IgE-produktsioonist põhjustatud hingamisteede põletiku teooriat.

Garcia ja kaasautorid uurisid omalizu-mabi ravikuuri tõhusust mitteatoopilistel (negatiivne nahatest sagedasemate allergeenide suhtes) astmaga patsientidel, kelle seerumi IgE oli vahemikus 30–700 IU/ml. Ravirühmas paranes patsientide FEV₁ 9,7% ja platseeborühmas 0,2% (p = 0,029). Elukvaliteedi küsimustiku (ACQ) ega FeNo (fraktsioneeritud lämmastikoksiid välja-hingatavas õhus) tulemus või ägenemiste sagedus 16nädalase ravi järel ei erinenud. Uuringus ei testitud eelnevalt patsiente *Cladosporium*'i, *Trychophyton*'i, *Candida*, *Staphylococcus aureus*'e allergia suhtes (12).

HINGAMISTEEDE REMODELLEERUMINE ASTMA KORRAL

Astmaga kaasneb hingamisteedes hulga-liselt muutusi: pakseneb epiteeli *lamina reticularis*, irdub epiteelirakke, epiteelialune sidekoestub ja sinna infiltreeruvad põleti-krakud, tekib karikrakkude hüperplaasia ja müofibroblastide proliferatsioon. Lisaks pakseneb silelihastik hüperplaasia ja hüper-troofia arvelt, esineb neovaskularisatsiooni, bronhinäärmete suurenemist (1).

Roth ja kolleegid korraldasid *in vitro* uuringu, et selgitada omalizumabi toimet astma korral esineva silelihaste ja ekstra-tsellulaarse maatriksi valkude hulga suure-nemisele hingamisteedes. Eelnevalt koguti seerumit ja silelihasrakke allergilise ja mitte-allergilise astmaga patsientidelt, astmata atoopikutelt ning kontrollrühma tervetelt isikutelt. Astmaga patsientide silelihas-rakud jagunesid atoopikute seerumi mõjul märkimisväärselt kiiremini, kuid rakkude töötlus omalizumabiga kahandas statisti-liselt oluliselt seda efekti. Samas uuringus leiti, et ekstratsellulaarse maatriksi valgud kuhjuvad kõige enam astmaga patsientide seerumi toimel, kuid statistiliselt olulist erinevust allergiata ja allergiaga isikute materjali puhul ei tekkinud (20).

Hinnates omalizumabi toimet hingamis-teede remodelleerumisele kopsu kompuu-tertomograafia abil, leiti, et vähenes hinga-misteede seinapindala ja hingamisteede seinapaksus kehapinna pindala suhtes ning suurenes valendiku pindala suhe kehapinna pindalasse (21).

Riccio ja del Negro tehtud uuringus astmaga täiskasvanutel, mis käsitles omalizumabi 12kuulise ravikuuri mõju retikulaarse basaalmembraani paksusele,

leiti pooltel patsientidel statistiliselt oluline basaalmembraani õhenemine (22).

RAVIMI TOIME KOPSU FUNKTSIOONILE JA HINGAMIS-TEEDE HÜPERREAKTIIVSUSELE

Omalizumabi toime kopsufunktsiooni paranemisele on enamikus uuringutes olnud vähene. 12 nädalat omalizumabravi parandas kerge astmaga patsientide PEFi (*peak expiratory flow*, väljahingatava õhu tippkiirus) (9). Ka rasket astmat anti-IgE-ga ravides on leitud hommikuse PEFi statistiliselt olulist paranemist (23).

Välise hingamise funktsionaalsete uuringute tulemused on vastukäivad. Allergeeni provokatsioonitestis halvenes omalizumabi saanutel FEV₁ vähesemal määral nii varase kui ka hilise astmaatilise reaktsiooni ajal. Anti-IgE ravimi mõju oli tugevam hilisele astmaatilisele reaktsioonile. Varase astmaatilise reaktsiooni toimumise eelduseks on, et antigeen seondub nuumrakkudel paiknevate IgE molekulidega, millele järgneb raku degranulatsioon. Selles uuringus tõdeti, et nuumrakkude arv ei vähene omalizumabi mõjul, nii et järelikult sõltub varane astmaatiline reaktsioon põhiliselt ringleva IgE hulgast. Kuna varane reaktsioon oli tugevam kui hilisreaktsioon, mis ei sõltu IgE-dest, oletasid uuringu autorid, et omalizumabi foonil jääb ringlema väheses koguses IgE-d (9).

Hingamisteede hüperreaktiivsuse hindamiseks on kasutatud metakoliintesti ning van Renseni uuringus ei vähendanud anti-IgE hingamisteede hüperreaktiivsust (9). Arvatakse, et see ei sõltu eosinofiilide hulgast kopsukoos. Hüpooteesi kinnitab uuring, kus leiti, et hingamisteede hüperreaktiivsuse allasurumiseks vajalik deksametasooni annus ei pidurda eosinofiilide infiltratsiooni kopsudesse täielikult (24).

Omalizumabi toimel vähenesid suures annuses IKSi kasutatavatel patsientidel astma ägenemised ning uuringu lõpuks oli ravimit saanute rühmas inhaleeritava beklometasoon-dipropionaadi (BDP) päevadoosi mediaan väiksem kui võrdlusrühmas. Samuti leidis omalizumabipatsientide hulgas rohkem neid, kellel oli võimalik IKSi annust vähendada (23).

LASTE RAVIMINE OMALIZUMABIGA

Omalizumabi müügilitsents üle 12aastaste laste ning täiskasvanute raviks saadi USAs aastal 2003. Alates 2013. aastast on lubatud

omalizumabi kasutada ka üle 6aastastel lastel, kellel on raske ja ravile halvasti alluv allergiline IgE vahendatud astma. Seega on ravi näidustatud patsientidele, kes vajavad pidevat või sagedast suukaudset kortikosteroidravi ägenemiste tõttu või kellel suurimas soovitatud doosis IKS ja inhaleeritav pikatoimeline β₂-agonist ei hoia astma sümptomeid kontrolli all. Omalizumabi määratakse lastele, kellel on allergia vähemalt ühe aeroallergeeni suhtes ning üld-IgE seerumitase nõutud vahemikus (5, 25).

Alla 6aastastel astmaga lastel pole tehtud uuringuid omalizumabi ohutuse kohta. Teistest immuunvahendatud haigustest on näiteks bulloosset pemfigoidi ravitud omalizumabiga tõhusalt ja ohutult 5kuusel poisslapsel. Ravimi manustamise aluseks võeti astma puhul kasutatav omalizumabi annustamise tabel, kus on märgitud patsiendi seerumi IgE tasemele ja kehamassile vastav sobilik raviannus (26).

Lühiajaline toime

Omalizumab ei paranda oluliselt kopsu funktsiooni raske astmaga lastel (27). Selle põhjuseks peetakse raske astma korral esinevat vähesemat taaspöörduvat hingamisteede ahenemist. On võimalik ka selle ravimi kesine hingamisteid laiendav mõju. Kerge kuni mõõduka astmaga patsientidel on leitud, et omalizumab suudab vähendada allergeenist tingitud bronhokonstriktiooni. Arvatakse, et omalizumab võib ennetada kopsufunktsiooni järkjärgulist halvenemist raske astmaga patsientidel, kuid selle tõestamiseks on vajalikud pikemaajalised uuringud (28).

52nädalases astma halva kontrolliga laste uuringus vähendas omalizumab ägenemise tekkeriski 43%. Ravirühmas tekkis harvemini raskeid ägenemisi (0,10 vs. 0,18). Vaadeldes ravirühmi eraldi pikatoimelise bronhilõõgasti kasutamise seisukohast, vähenes kliiniliselt oluliste ägenemiste arv nii bronhilõõgasti kasutajate kui ka mittekasutajate hulgas. Kõrvalnähte tekkis omalizumabirühmas rohkem kui platseebogrupid, kuid erinevus polnud statistiliselt oluline. Kõige sagedamini esines uuringu ajal nasofarüingiiti, sinusiiti, ülemiste hingamisteede haigusi, peavalu, grippi, köha, bronhiiti, oksendamist. Raskeid kõrvaltoimeid, sh astma ägenemisi esines statistiliselt oluliselt enam platseeborühmas (28).

Uuringus 6–12aastastel mõõduka kuni raske allergilise astmaga lastel, kes tarvitasid eelnevalt 168–420 µg/D beklometa-soondipropionaati (BDP), said 12 nädala jooksul omalizumabi kasutanud lapsed vähendada steroidravi doosi ja neil esines harvemini astma ägenemisi. 55% omalizumabi kasutajatest ja 39% platseebogrupist said BDP-ravi täielikult lõpetada. Anti-IgE ravi saanud lapsed pidid harvem kahekordistama BDP doosi astma ägenemise tõttu või võtma suukaudseid kortikosteroide. Selles 28 nädalat väldanud uuringus polnud astma sümptomite skooris kahe rühma vahel erinevusi kuni uuringu 22. nädalani. Maksimaalne võimalik punktisumma astma sümptomite skooris oli 4 ning keskmiselt saadi ravirühmas päevaseid sümptomeid hinnates 0,36 ja platseebogrupis 0,54 punkti. Uuringu alguses oli FVC (forsseeritud vitaalkapaciteet) keskmine väärtus omalizumabi grupis 2272 ml ja platseeborühmas 2334 ml. 28. nädalaks olid vastavad näitajad 2405 ml ja 2422 ml (29).

Enne omalizumabi kliinilisse praktikasse jõudmist tehtud uuringute andmetel on omalizumabi põhjustatud I tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide sagedus 0,1% (30). Pärast kliinilises praktikas kasutusele võtmist on anafülaktiliste reaktsioonide sagedus olnud 0,2% (5). Sellest ravimist tingitud anafülaksiale on iseloomulik hiline algus ja sümptomite pikaldane areng (30). Omalizumabi põhjustatud anafülaktilise reaktsiooniga patsientidel on püütud leida spetsiifilisi ravimivastaseid IgE-sid. Omalizumabi vastaste IgE-de ja IgG-de ning anafülaksia vahelist seost käsitlevas uuringus ei leitud korrelatsiooni. Ilmselt vahendavad anafülaksiaat muud reaktsioonid (31).

Pikaajaline toime ja ohutus

EXELCS-uuring (*Evaluating Clinical Effectiveness and Long-term Safety in Patients with Moderate-to-Severe Asthma*) keskendus omalizumabi maliigseid haigusi esilekutsuma toime väljaselgitamisele üle 12aastastel patsientidel. Kõige sagedasemad kasvajakohordid olid mittemelanoomsed nahavähid, rinnavähk, eesnäärmevähk, kolorektaalne vähk, melanoom ja kopsuvähk. Üldkordajad 1000 isikuaasta kohta olid ravirühmas 16,0 ja kontrollrühmas 19,0 ning mittemelanoomseid nahavähke mitte arvesse võttes olid vastavad üldkordajad 6,2 ja 6,3. Sellest uuringust võib järeldada,

et pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus ja tüübid omalizumabi kasutajatel on võrreldavad tavapopulatsiooniga (32).

Odajima ja kaasautorid leidsid väikesemahulises kontrollrühmata uuringus, et lapsed saavad omalizumabi pikema aja jooksul kasutada ohutult. Uuringus osalemise aja mediaan oli 116 nädalat. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed ehk need, mida esines ≥ 30%-l uuritutest, olid samad, mida on lühiajalistes uuringutes välja toodud. Rasked kõrvaltoimed tekkisid 26%-l patsientidest. Nende hulgas esines astma ägenemist, infektsioone ja põletikke (tonsilliit, bakteriaalne ja viiruslik farüngiit, peritonsillaarne abstsess, lümfadeniit, pneumoonia, apenditsiit), luumurde. Neist seostati omalizumabi tarvitamisega ainult peritonsillaarse abstsessi teket. Anafülaktilist reaktsiooni, pahaloomulist (kasvajalist) haigust, seerumtõbe, eosinofiilset granulomatoosi polüangiidiga (Churgi-Straussi sündroomi), trombotsütopeeniat ega arteriaalseid trombemboolilisi haigusi uuringuperioodil ei tekkinud (27). Üle 12aastaste regulaarselt suure doosis IKSe tarvitavate astmaga patsientide uuringus kirjeldati omalizumabi kõrvalnähtudena väsimust, paresteesiat, peavalu, süstetest tingitud paikseid nähte (hematoomid, punetus, nahasoojus, sügelus) (23).

Odajima jt tehtud uuringus paranes omalizumabi toimel statistiliselt oluliselt astmaga seotud elukvaliteet, vähenes astma ägenemisega seotud hospitaliseerimiste vajadus võrreldes omalizumabi baasravi kuuri järgsete tulemustega. Lisanduvat hingamisfunktsiooni parandavat toimet võrreldes eelneva tuumuuringu (24nädalane omalizumabi tarvitamine) tulemustega ei olnud (27).

Argentinas jälgiti 7 mõõduka kuni raske astmaga last 4 aastat pärast 52 nädalat kestnud omalizumabravi lõpetamist. Esimese 3 aasta jooksul ei vajanud keegi neist baas- ega hoo kontrolli ravi, pärast seda tekkis kahel lapsel astma kerge ägenemine. Ühel neist piisas lühitoimelisest bronhilõõgastist, teisel algasid uuesti kergekujulised sümptomid (ägenemise raviks kasutas suukaudset ja hiljem baasraviks inhaleeritavat kortikosteroidi). Uurijad ise eeldavad, et anti-IgE ravimitega võiks olla astma kulgu modifitseeriv toime (25).

Brasiilias lastega tehtud uuringus leiti, et omalizumabiga ravimisel võib suurened

parasiitnakkuse tekkerisk. Erinevus platseeborühmaga ei olnud statistiliselt oluline, ent nähti tendentsi, et omalizumabi kasutamise pikenedes sagenevad parasiitnakkused (33).

KOKKUVÕTE

Omalizumab toimib IgE-d siduva agensina, kuid selle mõju on laiahaardelisem. Nüüdseks on teada, et väheneb eosinofiilide, IgE⁺, CD4⁺, CD8⁺ rakkude hulk hingamisteede limaskestas, FcεRI hulk basofiilide ja dendriitrakkude pinnal. Võimalikuks peetakse hingamisteede remodelleerumise pidurdumist.

Astmat omalizumabiga ravides väheneb ägenemiste arv ning nendest tingitud vajadus hospitaliseerimise järele. Märkimisväärset osal patsientidest võimaldab omalizumab täiendravimina vähendada inhaleeritava steroidhormooni päevaannust, kuid ei paranda hingamisfunktsiooni. Osa lapsi saab anti-IgE raviga lõpetada inhaleeritava kortikosteroidi tarvitamise. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on peavalu ja ülemiste hingamisteede infektsioonid. Omalizumab on efektiivne täiendravimina eeskätt mõõduka ja raske allergilise astma korral. Üle 6 aasta vanustel lastel on omalizumabi kasutamise ohutus tõestatud.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril ja tema juhendajal huvikonflikt puudub.

SUMMARY

Asthma and its treatment with omalizumab: effect, safety and use in children

Liis Lääts¹

The purpose of this article was to review the literature on omalizumab's effects, safety and use in children, with a focus on asthma. Omalizumab, an IgE-binding agent, affects many aspects of asthma. It is known by now that omalizumab reduces the amount of eosinophils, IgE⁺, CD4⁺, CD8⁺ cells in the respiratory mucosa, and the expression of FcεRI on basophils and dendritic cells. It is possible that omalizumab also impedes airway remodelling.

In a large number of patients, omalizumab as an add-on therapy enables to reduce the daily dose of inhaled corti-

costeroids, however, it does not improve pulmonary function. Treating asthma with omalizumab reduces exacerbation rate and the need for hospitalization and makes it possible for some children to stop their inhaled corticosteroid treatment altogether. The most frequent side effects of anti-IgE are headache and upper respiratory infections. Omalizumab is efficient in treating moderate to severe allergic asthma. It can be safely used in patients over 6 years old.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Rabe KF, Calhoun WJ, Smith N, Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? *Allergy* 2011;66:1142–51.
- European Medicines Agency. Summary of product characteristics (Xolair). 2011. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf.
- Urgert MC, van del Elzen MT, Knulst AC, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol* 2015;173:404–15.
- Labrador-Horrillo M, Ferrer M. Profile of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:4909–15.
- Normansell R, Walker R, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database of Syst Rev* 2014;1:CD003559.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
- Raedler D, Ballenberger N, Klucker E, et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:81–91.
- Djukanović 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.
- van Rensen EL, Evertse CE, van Schadewijk WA, et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy* 2009;64:72–80.
- Noga O, Hanf G, Brachmann I, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1493–9.
- Kitaura J, Song J, Tsai M, et al. Evidence that IgE molecules mediate a spectrum of effects on mast cell survival and activation via aggregation of the FcεRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;28:12911–6.
- Garcia G, Magnan A, Chiron R, et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* 2013;144:411–9.
- Oliver JM, Tarleton CA, Gilmartin L, et al. Reduced FcεRI-mediated release of asthma-promoting cytokines and chemokines from human basophils during omalizumab therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:275–84.
- Chand HS, Schuyler M, Joste N, et al. Anti-IgE therapy results in decreased myeloid dendritic cells in asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1157–8.
- Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1147–54.
- Maurer D, Fiebiger S, Ebner C, et al. Peripheral blood dendritic cells express FcεRI as a complex composed of FcεRIα- and FcεRIγ-chains and can use this receptor for IgE-mediated allergen presentation. *J Immunol* 1996;157:607–16.
- Pillai P, Chan Y-C, Wu S-Y, et al. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. *Eur Respir J* 2016;48:1593–601.
- Kitaura J, Song J, Tsai M, et al. Evidence that IgE molecules mediate a spectrum of effects on mast cell survival and activation via aggregation of the FcεRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12911–6.
- Oettgen HC. Fifty years later: emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1631–45.
- Roth M, Zhao F, Zhong J, et al. Serum IgE-induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by omalizumab. *PLoS One* 2015;10. DOI: 10.1371/journal.pone.0136549.

¹ PhD student, University of Tartu, Tartu, Estonia

Supervisor:
Maire Vasar, Children's Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Liis Lääts
liislaats@gmail.com

Keywords:
asthma, children,
treatment, omalizumab

21. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012;83:520–8.
22. 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;25:475–84.
23. 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;18:254–61.
24. Birrell MA, Battam CH, Woodman P, McCluskie K, Belvisi MG. Dissociation by steroids of eosinophilic inflammation from airway hyperresponsiveness in murine airways. *Respir Res* 2003;4:3.
25. 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;15:267–71.
26. Dufour C, Souillet AL, Chaneleire C, et al. Successful management of severe infant bullous pemphigoid with omalizumab. *Br J Dermatol* 2012;166:1140–2.
27. Odajima H, Ebisawa M, Nagakura T, et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma. *Allergol Int* 2017;66:106–15.
28. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210–6.
29. Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin e antibody (Omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:e36.
30. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1378–81.
31. Baker DL, Nakamura GR, Lowman HB, Fischer SK. Evaluation of IgE antibodies to omalizumab (Xolair®) and their potential correlation to anaphylaxis. *AAPJ* 2016;18:115–23.
32. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:560–7.
33. Cruz AA, Lima F, Sarinho E, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy* 2007;1:197–207.

LÜHIDALT

Opioidide ja psühhotropsete ravimite samaaegne kasutamine raseduse ajal suurendab opioidide võõrutusnähtude kujunemise riski vastündinul

USA andmeil on seal viimase kümnendi jooksul katastroofiliselt kasvanud opioidide väärkasutamine, nii hukub opioidide üledoosi tõttu iga 15 minuti järel inimene. Opioidide kasutamine on saenenud ka raseduse ajal ja viimase kümnendi jooksul on viiekordistunud opioidide võõrutusnähtudega (neelamis- ja hingamishäired, rahutus, jäsemete toonuse tõus, insomni, krampid) vastündinute arv.

Äsja avaldatud uurimistöös jälgiti opioidide võõrutusnähtude

kujunemise riski 201 275 vastündinul, kelle emad olid 45 päeva jooksul enne sünnitust kasutanud opioide või koos nendega ka teisi psühhotropseid ravimeid. Ilmnes, et üheprotsendine absoluutne risk võõrutusnähtude kujunemiseks oli vastündinutel, kelle emad olid raseduse ajal kasutanud opioide. Samas oli absoluutne risk võõrutusnähtude kujunemiseks 11,4%, kui emad olid raseduse ajal kasutanud opioide koos gabapentiiniga. Suhteline risk vastündinul võõrutusnähtude kujunemiseks suurenes, kui raseduse ajal oli koos opioididega kasutatud ka teisi psühhotropseid ravimeid. Nii oli vastündinul opioidide võõrutusnähtude tekke suhteline risk 1,34, kui koos opioididega kasutati antidepressante; 1,49 bensodiasepiinide, 1,61 gabapentiini ja 1,20

antipsühhootikumide kasutamise korral koos opioididega. Kõige sagedamini oli koos opioididega kasutatud antidepressante – 7%-l juhtudest – ja bensodiasepiine – 2,7%-l. Kahe või enama psühhotropse ravimi ning opioidide kooskasutamise korral raseduse ajal viiekordistus risk opioidide võõrutusnähtude tekkeks vastündinul.

Uuringust ilmneb selge vajadus senisest hoolikamalt kaaluda opioidide ja psühhotropsete ravimite ordineerimise näidustusi rasedatel.

REFEREERITUD

Huybrechts KF, Bateman BT, Desai RJ, et al. Risk of neonatal drug withdrawal after intrauterine co-exposure to opioids and psychotropic medications: cohort study. *BMJ* 2017;358:j3326.

Patrick SW, Cooper WO, Matthew M. Prescribing opioids and psychotropic drugs in pregnancy. *BMJ* 2017;358:j3616.