

Anti-Immunglobulin E (omalizumab) til behandling af allergisk astma hos voksne

2. ÅRGANG - NUMMER 5 - DECEMBER 2003

Sammenfatning

- Astma er en kronisk betændelsestilstand i bronkierne, som medfører gentagne anfald af åndenød, hoste og pibende vejrtrækning. Sygdommen kan selv i mild grad influere på patientens livskvalitet og påvirke arbejdsevnen.
- Prævalensen af astma er ca. 6% i den voksne, danske befolkning, den er mere end fordoblet inden for de seneste 20-30 år.
- Man skelner mellem allergisk og ikke-allergisk astma. Ved allergisk astma spiller allergiantstoffet immunglobulin E (IgE) en central rolle i det allergiske respons og dermed for sygdomsforløbet.
- Astma behandles først og fremmest forebyggende med inhalation af et steroid og en β_2 -agonist. Uddannelse af patienten til selv at administrere lægemidlerne korrekt er væsentlig for behandlingsresultatet. Der er dokumenteret effekt af vaccination ved enkelte former for allergisk astma, men behandlingsforløbet gør, at vaccination først kommer på tale, når den allergiske sensibilisering spiller en væsentlig rolle, og andre behandlinger har vist sig utilstrækkelige.
- Omalizumab hæmmer bindingen af IgE til IgE-receptorer på celleoverflader og medfører derved reduktion i mængden af overfladebunden IgE, hvorved frekvensen og omfanget af allergiske responser begrænses.
- Flere videnskabelige forsøg har dokumenteret, at behandling med omalizumab giver færre og mildere astmaanfald pr. person, og at færre patienter får astmaanfald. Der er også målt kortere indlæggelsestid og forbedret livskvalitet. Der er observeret få bivirkninger, heraf dog muligvis enkelte alvorlige.
- En omalizumab-behandling vil formentlig koste ca. 70.000 kr./år. Selv anvendt udelukkende ved svær astma er det uafklaret, om omalizumab kan reducere de omkostninger, der er forbundet med indlæggelser, skadestuebesøg og produktionstab, så meget, at behandlingen bliver omkostningseffektiv.

Sygdommen og patientgrundlaget

Astma er en kronisk betændelsestilstand, en eosinofil inflammation, i lungernes store og små bronkier. Der opstår hyperaktivitet med kramper i bronkiernes ringformede muskler. Slimhinderne hæver, og der dannes sejt, slim i luftvejene. Karakteristisk ses bl.a. anfaldsvis åndenød med hoste og pibende eller hvæsende vejrtrækning.

Der skelnes mellem allergisk astma og ikke-allergisk astma. Begge former kan udløses af uspecifikke irritanter som fx anstrengelse og tobaksrøg, medens allergisk astma desuden kan udløses af pollen, dyreskæl, husstøvmider eller andre luftbårne allergener. Centralt i den allergiske reaktion er antistoffet IgE, der efter påvirkning af et eller flere allergener produceres i store mængder og findes i plasma. IgE er i stand til at gøre nogle af bronkiernes celler overfølsomme og starte inflammationen.

Selv i mild grad har astma betydning for patientens livskvalitet og fysiske formåen [1,2]. Eksempelvis har to nye amerikanske undersøgelser vist, at henholdsvis 19% og 38% af patienter med mild, moderat eller svær astma var væsentligt påvirkede i deres arbejdsfunktion af sygdommen, og at 5% helt måtte ophøre med at arbejde pga. astma [3,4].

Voksne personer med astma har en signifikant kortere levetid end personer uden astma. Den relative mortalitetsrisiko i forhold til personer uden astma var i en dansk undersøgelse 1,7 for kvinder og 1,5 for mænd, den var primært associeret til en øget risiko for død af lungesygdom [5]. Dette er muligvis overestimeret, da der er påvist usikkerhed om diagnosen astma i den officielle mortalitetsstatistik, især for ældre [6].

Det er svært at skabe overblik over forekomsten af astma i Danmark, da der ingen systematisk registrering findes [7]. I en nylig dansk selvrapporteringsundersøgelse er prævalensen af astma 5,9% i et repræsentativt udsnit af den voksne (>15

år) befolkning [8]. De fleste (4,6%) angiver allergi som medvirkende årsag til deres astma, 0,5% har astma alene som en allergisk sygdom. Forekomsten af astma er mere end fordoblet inden for de seneste 20-30 år [8].

Nuværende behandling

Astma behandles først og fremmest forebyggende med anti-inflammatoriske midler, dvs. med et inhalationssteroid og en korttidsvirkende β_2 -agonist. Kun hos patienter med mild, intermitterende sygdom kan steroidbehandlingen udelades, medens patienter med svær astma kræver behandling både med inhalationssteroid og en langtidsvirkende β_2 -agonist og muligvis anden medicin [9].

De markedsførte inhalationssteroider adskiller sig ikke fra hinanden effektmæssigt, men inhalationsteknikken er forskellig. Det primære ved præparatvalg er derfor patientens præference og fortrolighed med inhalatoren. Det samme gør sig gældende ved de korttidsvirkende β_2 -agonister [9]. En tilstrækkelig uddannelse af patienten i sygdomsforståelse og til selv at administrere lægemidlet korrekt er væsentlig for behandlingsresultatet, hvad enten dette måles som en reduktion i antallet af indlæggelser, skadestuebesøg, sygefravær eller naturlige anfald eller som en forbedret livskvalitet [10]. Bivirkningerne ved inhalationssteroider er overvejende hæshed og øget risiko for mundsvamp, mens de ved β_2 -agonisterne hyppigst er tremor, takykardi og hovedpine [9].

Der er dokumenteret effekt af allergenspecifik immunterapi ('vaccination') ved allergisk astma, som skyldes pollen, kattehår og husstøvmider. Behandlingen strækker sig over 3-5 år med injektioner ugentligt i de første måneder og herefter hver 2. måned. Effekten indtræder i de første måneder, men synes kun at være permanent hos nogle patienter. Vaccination nedsætter muligvis risikoen for, at høfeber udvikler sig til astma. Det omstændelige forløb gør, at behandlingen oftest først kommer på tale, når den allergiske sensibilisering spiller

en væsentlig rolle, og enklere behandlinger har vist sig utilstrækkelige. Bivirkninger i form af svære allergisymptomer eller anafylaktisk chok forekommer sjældent, men dødsfald er beskrevet – de fleste efter fejl dosering eller manglende sikkerhedsforanstaltninger [11,12].

Ny behandling

Omalizumab er et rekombineret, humaniseret, monoklonalt antistof, der virker mod immunglobulin E (IgE) [13]. Dette sker ved at hæmme bindingen af IgE til IgE-receptorer på overfladen af mastceller og basofile celler. Reduktion i mængden af overfladebunden IgE på receptorbærende celler begrænser udløsningen af et allergisk respons [13].

Omalizumab gives som subkutane injektioner hver anden eller hver fjerde uge i doser af 150-375 mg afhængig af kropsvægt og serum-IgE, der således må kontrolleres i behandlingsforløbet [14]. Doser >150 mg bør indgives i flere stik [15].

Behandlingsgruppen, for hvilken omalizumab er godkendt i udlandet, er voksne og unge (>12 år) med moderat til svær astma, positiv priktest eller specifik serum-IgE for sæsonbetingede, luftbårne allergener og utilstrækkelig effekt af inhalationssteroider [13,16].

Omalizumab er ikke godkendt til anvendelse i EU, men blev i juni 2003 godkendt i USA og er godkendt i Australien og Venezuela [14,17]. Hvis lægemidlet opnår EU-godkendelse, forventes det markedsført i Europa fra 2005.

Evidens

Den foreliggende evidens baserer sig hovedsageligt på to dobbeltblinde, placebokontrollerede, fase III multicenterforsøg, inkluderende mere end 1.000 patienter [18,19].

Inklusionskriterierne for de to forsøg var bl.a. moderat til svær allergisk astma ≥ 1 år, positiv reaktion på hudpriktest, væsentligt forhøjet serum-IgE, reduceret lungefunktion (FEV1) samt daglig behandling med inhalationssteroider i ≥ 3 måneder.

Tabel 1 Resultater fra to forsøg

Reference	Busse et al. [19]		Solér et al. [18]	
	Omalizumab	Placebo	Omalizumab	Placebo
Behandling				
Antal patienter	268	257	274	272
Gennemsnitsalder (år)	39,3 (12-73)	39,0 (12-74)	40,0 (12-76)	39,0 (12-72)
Astmaanfald pr. patient	0,28	0,54	0,28	0,66
Patienter med ≥ 1 astmaanfald	14,6%	23,3%	12,8%	30,5%
Reduceret steroidbeh. $\geq 50\%$	72,4%	54,9%	79,0%	55,0%
Ophør af steroidbehandling	39,6%	19,1%	43,0%	19,0%
Vurderet excellent livskvalitet	50%	40%	70%	40%
Frafald (antal)	19	34	19	40

Subkutan placebo eller omalizumab blev indgivet hver anden eller hver fjerde uge i syv måneder i doser afhængige af kropsvægt og serum-IgE.

Ved inklusionen startede alle med det samme steroid, som blev holdt stabilt i de første 16 uger af behandlingen med omalizumab eller placebo. Efterfølgende blev steroidbehandlingen nedtrappet over 12 uger. Forbedringer blev målt ud fra astmasymptomer, lungefunktion og mindre forbrug af β_2 -agonisterne.

Resultater fra forsøgene er vist i tabel 1 på forrige side. Effekten af omalizumab viste sig særligt ved færre symptomer om natten og signifikant bedre lungefunktion.

Hyppigheden af bivirkninger var ens for behandlings- og placebogruppen. Der var ingen alvorlige bivirkninger relateret til omalizumab. I behandlingsgruppen fandtes en overvægt af patienter, der oplevede træthed og føleforstyrrelser samt rødme, varme og kløe ved injektionsstedet. Ingen patienter udviklede antistoffer mod omalizumab [18,19]. Producenten har samlet data fra 2.076 patienter fra forskellige forsøg og fandt, at hyppigheden af ondartede sygdomme blandt omalizumab-behandlede patienter (0,5%) var højere end hos patienter i kontrolgrupperne (0,2%) [13].

Et Cochrane-review gennemgik otte studier (inkl. de to her refererede) og konkluderede, at omalizumab var mere effektivt end placebo til at øge antallet af patienter med reduceret forbrug af inhalationssteroider og reducerede antallet af astmaanfald effektivt [20]. Omalizumab tolereredes godt, men vurdering af langtidssikkerheden kræver længerevarende forsøg. Patienternes og behandlernes vurdering af medikamentet var positiv. Der ønskes flere forsøg for at belyse virkningerne på børn og voksne med svær allergisk astma og for at sammenligne med anden behandling [20].

Ændringer i livskvalitet blev vurderet med et sygdomsspecifikt spørgeskema, hvori temaer som aktivitetsbegrænsninger, søvnforstyrrelser og psykisk tilstand indgik [1,2]. Udgangsværdierne var sammenlignelige og resultatet er vist i tabel 1. Der var ingen forskel på vurderingerne af bivirkningerne mellem de to grupper og ingen negativ effekt på livskvaliteten forbundet med bivirkningerne [1,2].

Effekten af behandling med omalizumab er udelukkende sammenlignet med effekten ved indgivelse af placebo, mens der endnu ikke foreligger sammenligninger mellem omalizumab og anden antiastmatisk behandling. I et forsøg med børn (6-17 år) med sæsonbetinget allergisk høfeber, hvor

anti-IgE-behandling blev kombineret med allergenspecifik immunterapi, fandtes mindre behov for akutmedicin og færre alvorlige symptomer. Her konkluderede man, at denne kombinationsbehandling har god effekt, få bivirkninger og en potentielt kurativ effekt [21].

Virkningsvarighed og langtidseffekter (ønskede såvel som uønskede) er endnu ikke belyst.

Anvendelse i Danmark

Omalizumab er ikke godkendt til anvendelse i Danmark, men er afprøvet i et multicenterstudie, hvori seks danske forsøgcentre indgik med i alt 44 patienter. Resultater forventes publiceret i foråret 2004 [22].

Implementeringsaspekter

Behandling med omalizumab er relativt dyr, hvorfor man i bl.a. USA gennem administrative procedurer har søgt at begrænse anvendelsen til – i overensstemmelse med godkendelses-indikationen – kun at gælde patienter med svær astma, en positiv allergitest og en hidtidig utilstrækkelig effekt af behandling. Producenten skønner, at ca. 110 astmapatienter pr.100.000 indbyggere opfylder indikationskriterierne for omalizumab-behandling [23].

Omkostninger

Der er ikke publiceret nogen cost-effectiveness-analyse af omalizumab, men det er usandsynligt, at dette lægemiddel vil vise sig omkostningseffektivt, hvis det gives til et bredt udsnit af astmatikere [24]. Lægemidlet, Xolair® forventes at komme til at koste gennemsnitligt 10-12.000 US\$/år/patient (ca. 70.000 kr.), hvilket er mange gange dyrere end inhalationssteroider og β_2 -agonister.

Svær astma er i dag forbundet med store direkte omkostninger (indlæggelser, skadestuebesøg, lægemidler) og store indirekte omkostninger (produktionstab) [3]. Den eneste måde, omalizumab kan vise sig omkostningseffektiv på, er, hvis det i tilstrækkeligt omfang kan reducere disse omkostninger og øge livskvaliteten. En analyse af tre forsøg har vist, at omalizumab-behandling reducerer antallet af indlæggelser fra 3,42 til 0,26 pr.100 patientår og reducerer antallet af skadestuebesøg fra 3,8 til 1,8 pr.100 patientår [25]. Men, der savnes oplysninger om antal sengedage, det er uvist om samme resultater kan opnås, når der ikke er tale om et forsøg, og analysen er delvis finansieret af producenten.

Referencer

1. Buhl R, Hanf G, Solér M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur.Respir.J.* 2002;20(5):1088-1094.
2. Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2003;111(2):278-284.
3. Cisternas MG, Blanc PD, Yen IH, Katz PP, Earnest G, Eisner MD, et al. A comprehensive study of the direct and indirect costs of adult asthma. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2003;111(6):1212-1218.
4. Mancuso CA, Rincon M, Charlson ME. Adverse work outcomes and events attributed to asthma. *Am.J.Ind.Med.* 2003;44(3):236-245.
5. Lange P, Ulrik CS, Vestbo J. Dødelighed hos voksne med astma. Resultater fra Østerbrounderøgelsen. *Ugeskr.Laeger* 1997;159 (29): 4516-4520.
6. Sidenius KE, Munch EP, Madsen FF, Lange P, Viskum K, Søes-Petersen U. Pålideligheden af registrerede astmadødsfald i Danmark i en 1-års-periode 1994-1995. *Ugeskr.Laeger* 2001;163 (44): 6131-6133.
7. Blands J. Astmaforekomst i Danmark - hvor står vi - og hvordan kommer vi videre. Københavns Universitet: Institut for Folkesundhedsvidenskab; 2002.
8. Kjølner M, Rasmussen N (red.). Sundhed & Sygelighed i Danmark 2000 og udvikling siden 1987. København: Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, 2002.
9. Thirstrup S, Vestbo J. Behandling af astma og kronisk obstruktiv lungesygdom. 2001; <http://www.irf.dk>, 2003.
10. Gibson PG, Ram FS, Powell H. Asthma education. *Respir.Med.* 2003;97(9):1036-1044.
11. Brygge T, Mosbech H. Allergenspecifik immunterapi - allergivaccination. *Ugeskr.Laeger* 2000;162(4):524-527.
12. Mosbech H, Brygge T. Allergisk rhinitis. 2003; http://irf.dk/dk/publikationer/maanedstidende/allergisk_rhinitis.htm.
13. Genentech. Xolair® (omalizumab) for subcutaneous use. <http://www.gene.com/gene/products/information/immunological/xolair/insert.jsp#reactions>. Besøgt 11/20, 2003.
14. Jonsson EW, Wikner BN, Hjemdahl P. Antikroppen omalizumab minskar exacerbationer av allergisk astma. Karolinska sjukhuset: Avdelningen för klinisk farmakologi; 2003.
15. VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and Medical Advisory Panel. Omalizumab (Xolair®). 2003; <http://www.vapbm.org>.
16. P&T Community. Omalizumab subcutaneous / Xolair: QUICK-Report. 2003; <http://www.ptcommunity.com/QUIKReports/content/Omalizumab.pdf>.
17. FDA approves Xolair®, biotechnology breakthrough for asthma. 2003; <http://www.gene.com/gene/news/press-releases/display.do?method=detail&id=6287>.
18. Solér M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur.Respir.J.* 2001;18(2): 254-261.
19. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J.Allergy Clin.Immunol.* 2001;108(2):184-190.
20. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma (Cochrane Review). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2003.
21. Hamelmann E, Rolinck-Werninghaus C, Wahn U. Is there a role for anti-IgE in combination with specific allergen immunotherapy? *Curr.Opin.Allergy Clin.Immunol.* 2003;3(6):501-510.
22. Rudbæk, H., Klinisk koordinator, Novartis. 5. jan. 2004.
23. Regional Drug and Therapeutics Centre. New Drug Treatments and their Implications for the NHS. 2002; <http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/implications.pdf>. Besøgt 12/18, 2003.
24. Shorr A. The Cost-Effectiveness of Omalizumab. 2003; <http://www.medscape.com/viewarticle/463186>.
25. 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(1):87-90.