

# Wtórny brak odpowiedzi na omalizumab w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej – opis przypadku

Secondary resistance to omalizumab in difficult allergic asthma – a case report

**Kalina Wolszczak**

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej MON WIM w Warszawie; kierownik: prof. dr hab. med. Karina Jahnz-Różyk

**Streszczenie.** Omalizumab, monoklonalne przeciwciało skierowane przeciwko immunoglobulinie E, od wielu lat jest stosowany w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej. Jego skuteczność potwierdzono w wielu badaniach. Dotychczas jednak nie ustalono optymalnego czasu takiego leczenia, pomimo wielu obserwacji pacjentów otrzymujących ten lek. Dotychczasowe wnioski prowadzą do zalecenia, by terapia trwała możliwie jak najdłużej. Niewiele jest również doniesień na temat braku odpowiedzi na lek po powtórnym jego włączeniu po próbie odstawienia. W pracy przedstawiono opis przypadku pacjentki, u której po odstawieniu omalizumabu doszło do istotnego pogorszenia kontroli astmy, jednak jego ponowne włączenie nie przyniosło poprawy, pomimo pierwotnej dobrej odpowiedzi na lek.

**Słowa kluczowe:** ciężka astma, omalizumab, immunoglobulina IgE, program lekowy, odpowiedź na leczenie

**Abstract.** Omalizumab is a monoclonal antibody against immunoglobulin E and it has been used in treatment of difficult allergic asthma for many years now. Its effectiveness has been reported in numerous clinical trials. However, despite many observations of patients receiving omalizumab, optimal time of treatment has not been established so far. Current conclusions are that the therapy should last as long as possible. There are also scarce reports on lack of response to omalizumab after withdrawal and re-starting the drug. This case report concerns a patient, whose asthma control significantly deteriorated after omalizumab withdrawal. However, the drug readministration led to no improvement, despite original good response to omalizumab.

**Key words:** difficult asthma, drug program, immunoglobulin E (IgE), omalizumab, response to treatment

Nadesłano: 11.01.2021. Przyjęto do druku: 30.03.2021  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2021; 99 (2): 64–67  
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

**Adres do korespondencji**  
lek. Kalina Wolszczak  
ul. Dolna 11/119, 00-773 Warszawa  
e-mail: kalina.niedolaz@gmail.com

## Wstęp

Omalizumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko immunoglobulinie E, które poprzez łączenie się z nią w miejscu domeny Ce3 łańcucha ciężkiego tworzy kompleks IgE-anty-IgE. Dzięki temu zapobiega przyłączaniu IgE do swoistych dla niej receptorów na komórkach efektorowych. W ten sposób omalizumab doprowadza do zahamowania lub osłabienia reakcji alergicznej [1,3]. Nie jest to jednak jedyny mechanizm jego działania. Lek przyspiesza również dysocjację immunoglobulin IgE, które zostały już związane z receptorami FcεRI oraz CD23 na powierzchni komórek tucznych

[2,4], a także doprowadza prawdopodobnie do zmniejszenia produkcji IgE przez limfocyty B. Ten ostatni mechanizm wymaga jednak dalszych badań [2,5]. Skuteczność omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej została udowodniona w wielu badaniach i został on umieszczony w GINA jako zalecana opcja terapeutyczna w przypadku nieuzyskania kontroli choroby na stopniu 4. i 5. leczenia [6].

Udowodniono również dobrą tolerancję leku – częstość występowania działań niepożądanych jest porównywalna z placebo [7,8,11].

Dotychczas nie ustalono jednak optymalnego czasu trwania terapii omalizumabem.

Wnioski płynące z kilku przeprowadzonych badań są takie, że korzystniejsze jest, by leczenie trwało raczej dłużej niż krócej (ok. 5 lat) i by decyzję o jego odstawieniu podejmować indywidualnie, biorąc pod uwagę m.in. dotychczasowy przebieg astmy u pacjenta oraz jego odpowiedź na leczenie [8,12,13,15]. W przytoczonych pracach dłuższy czas stosowania leku determinował dłuższy okres utrzymywania się dobrej kontroli astmy po jego odstawieniu. Ciężkie zaostrzenia były zdecydowanie częstsze i krótszy był czas do ich pojawienia się u pacjentów, którzy przyjmowali omalizumab przez krótszy czas [9,10,15]. Udowodniono także, że duże znaczenie ma również jakość odpowiedzi na lek – im lepszy efekt terapii wyrażony w stopniu kontroli astmy (np. przy użyciu skali Global Effectiveness Treatment Evaluation [GETE]), tym większa szansa na utrzymanie tego stanu po zaprzestaniu podaży leku [15]. Dotychczasowe obserwacje pokazują, że u większości pacjentów po odstawieniu omalizumabu dochodzi do istotnego pogorszenia przebiegu astmy, które skłania do ponownego włączenia leku [14-18].

## Opis przypadku

Niniejsza praca jest opisem przypadku pacjentki leczonej w Poradni Alergologii i Immunologii Wojskowego Instytutu Medycznego (WIM) w Warszawie. U pacjentki, obecnie 66-letniej, rozpoznano astmę oskrzelową w 35. roku życia. Początek choroby był nagły, kobieta, dotychczas zdrowa, doznała silnego napadu duszności, w wyniku którego wymagała hospitalizacji. Podczas pobytu w Klinice Chorób Wewnętrznych i Pneumonologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie rozpoznano astmę oskrzelową i włączono zarówno leki wziewne, jak i glikokortykosteroidy (GKS) systemowe. W dalszej diagnostyce stwierdzono podwyższony poziom całkowitej IgE, a w punktowych testach skórnych uzyskano wynik dodatni dla roztoczu kurzu domowego i pleśni, a także sierści kota. Mimo włączenia pełnego leczenia wziewnego z dużą dawką GKS, LABA, LAMA i SABA u pacjentki nie udało się uzyskać zadowalającej kontroli astmy. Występowały częste zaostrzenia, w wyniku których wymagała ona licznych interwencji zespołu Pogotowia Ratunkowego, hospitalizacji i intensyfikacji leczenia w postaci podaży GKS systemowych – otrzymywała iniekcje z betametazonu, a także okresowo prednizon doustnie w dużych dawkach. Dwukrotnie w wyniku zaostrzeń astmy doszło do całkowitej niewydolności oddechowej wymagającej intubacji i wentylacji mechanicznej. Przebieg astmy był tak ciężki, że nie udawało się u chorej odstawić systemowych GKS – próby redukcji dawki <20 mg prednizonu na dobę skutkowały kolejnymi zaostrzeniami. W samym roku 2004 pacjentka wymagała 21 interwencji zespołu Pogotowia Ratunkowego

i hospitalizacji z powodu napadów duszności. Po kilkunastu latach steroidoterapii systemowej obserwowano u niej liczne powikłania tego leczenia, w tym cukrzycę wymagającą leczenia doustnego i insulinoterapii, nadciśnienie tętnicze, nasiloną kruchość naczyń, praktycznie uniemożliwiającą pobrania krwi do badań i podanie leków dożylnie (konieczne okazało się wytworzenie portu naczyniowego na tętnicy podobojczykowej), a także otyłość, z powodu której w 2005 r. przeszła operację bariatryczną. W trakcie leczenia stwierdzono również depresję z zaburzeniami snu wymagającą farmakoterapii. Pacjentka do chwili obecnej zmagą się z uzależnieniem od benzodiazepin.

W 2007 r., podczas jednej z kolejnych hospitalizacji w Klinice Chorób Wewnętrznych i Pneumonologii WIM, zdecydowano o podaniu pacjentce omalizumabu. Niestety z powodu bardzo dużych kosztów terapii podaż leku nie była regularna, chora otrzymywała go jedynie w okresach zaostrzenia. Z tego najpewniej powodu nie obserwowano wówczas znacznej poprawy. Gdy w Polsce stało się możliwe leczenie pacjentów z ciężką astmą alergiczną omalizumabem w ramach programu lekowego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), pacjentkę niezwłocznie do niego zakwalifikowano. Spełniała wszystkie kryteria włączenia, nie stwierdzono żadnego z warunków wykluczających [18].

W momencie kwalifikacji do programu punktacja w kwestionariuszach kontroli astmy i jakości życia wynosiła odpowiednio: Asthma Control Questionnaire (ACQ) 3,4 pkt, Asthma Quality of Life Questionnaire w wersji skróconej (MiniAQLQ) 2,0 pkt. Poziom IgE oznaczono na 548 IU/ml. W spirometrii obserwowano obturację w stopniu umiarkowanym ( $FEV_1/FVC$  0,65 pC,  $FEV_1$  70% wartości należnej). Masa ciała pacjentki wynosiła wówczas 62 kg.

Dawka omalizumabu ustalona na podstawie masy ciała i miana całkowitej IgE wynosiła 375 mg co 2 tygodnie w iniekcji podskórnej. Pierwszą dawkę pacjentka otrzymała w maju 2013 r. Tolerancja leku była dobra, nie zaobserwowano żadnych objawów niepożądanych po jego podaniu. Reakcję na leczenie ocenioną po 16 tygodniach przyjmowania omalizumabu określono jako „dobrą” w skali GETE. Uzyskano istotną poprawę kontroli astmy – zmniejszenie liczby zaostrzeń i niewielką redukcję dawki GKS doustnych. W kolejnym roku leczenia kontynuowano zmniejszanie podaży GKS – minimalna dawka prednizonu, jaką udało się osiągnąć bez utraty kontroli astmy, to 10 mg/d. W kolejnych latach leczenia kontrola astmy pozostawała na stabilnym poziomie, z wyraźnie mniejszą liczbą zaostrzeń w ciągu roku i znaczącą poprawą samopoczucia pacjentki. Nie udało się całkowicie odstawić GKS systemowych, ale zredukowano ich dawkę.

W trakcie trwania programu konieczne było zwiększenie dawki omalizumabu ze względu na wzrost masy ciała (najpierw do 450 mg, a następnie do 600 mg).

W marcu 2018 r., zgodnie z nowym zapisem w programie lekowym [18], zawieszono podawanie omalizumabu. Pacjentka pozostała pod opieką Poradni Alergologii i Immunologii Klinicznej WIM i w regularnych odstępach czasu (co 4–6 tyg.) odbywała wizyty ambulatoryjne z oceną podmiotową i przedmiotową kontroli astmy oraz jakości życia, a także parametrów spirometrycznych.

Po zaprzestaniu podawania omalizumabu u pacjentki w krótkim czasie (8 tyg.) doszło do ciężkiego zaostrzenia astmy. Wymagała z tego powodu zwiększenia dawki GKS doustnych do 40 mg prednizonu/d oraz intensyfikacji leczenia wziewnego. Okresowo niezbędna była również podaż tlenu poprzez domowy koncentrator.

Biorąc pod uwagę całokształt obrazu klinicznego, zdecydowano o ponownym włączeniu omalizumabu. Wrócono do poprzedniej dawki – 600 mg co 2 tygodnie. Niestety, pomimo wznowienia leczenia nie obserwowano znaczącej poprawy. Po 12 tygodniach nie udało się zredukować dawki prednizonu, pacjentka nadal odczuwała duszność przy najmniejszym wysiłku fizycznym (takim jak codzienne czynności domowe), wiązała ją także z zanieczyszczeniem powietrza atmosferycznego. Zdecydowano wówczas, z powodu braku odpowiedzi na leczenie omalizumabem, o odstawieniu leku i zakończeniu programu lekowego.

Po upływie wymaganych 6 miesięcy przerwy w stosowaniu leków biologicznych [18] pacjentkę zakwalifikowano do leczenia mepolizumabem, jako że spełniła wszystkie kryteria włączenia do programu lekowego. Pozostaje w tym leczeniu do chwili obecnej (ponad 52 tyg.), włączenie immunoglobuliny anty-IL-5 doprowadziło do stopniowego ustabilizowania astmy i poprawienia jej kontroli.

## Wnioski

Podczas 3-letniej obserwacji Nopp i wsp. [14] pacjentów po odstawieniu omalizumabu zdecydowana większość nie wymagała jego powtórnego włączenia, a przebieg astmy nie uległ zmianie w porównaniu z okresem podawania leku. Niestety, zdecydowana większość dostępnych badań dostarcza nam przeciwnych wniosków. U Molimard i in. [15] u ponad połowy z grupy pacjentów monitorowanych po wstrzymaniu podawania omalizumabu konieczny okazał się powrót do terapii z powodu utraty kontroli astmy, a ich odsetek był tym większy, im krócej trwało leczenie przed odstawieniem. Brytyjskie badanie INNOVATE dostarczyło danych zarówno na temat objawów występujących u pacjentów, jak i zmieniającego się poziomu całkowitej IgE na przestrzeni 16 tygodni od odstawienia leczenia biologicznego. W kolejnych punktach kontrolnych obserwowano odwrotną proporcjonalność między stężeniem leku w surowicy a poziomem IgE, co miało z kolei ścisły związek z pogorszeniem

przebiegu astmy i nawrotem dolegliwości [16]. Podobne wnioski wyciągnięto z badania XPORT [9], w którym 176 pacjentów przyjmujących omalizumab przez co najmniej 5 lat podzielono na dwie grupy – jedna kontynuowała przyjmowanie leku, druga otrzymywała placebo. Obserwację prowadzono przez 1 rok. Zdecydowanie większy odsetek pacjentów, którzy pozostali w terapii, utrzymał dobrą kontrolę astmy w porównaniu z grupą placebo (67% vs 47,7%). Wyniki badań prowadzonych w rodzimych ośrodkach nie odbiegają od uzyskanych w innych krajach.

W ośrodku w Białymstoku 18-tygodniowej obserwacji po zaprzestaniu podaży omalizumabu poddano 5 pacjentek, z czego u 3 doszło do pogorszenia parametrów spirometrycznych, zwiększonego zapotrzebowania na leki wziewne, a także konieczności nieplanowanych wizyt lekarskich z powodu utraty kontroli astmy [17]. Również praca Kupryś-Lipińskiej [19] doprowadziła do podobnych wniosków. Już po 5 miesiącach od przerwania podawania omalizumabu 9 z 11 pacjentów doznało poważnego zaostrzenia astmy, które skłoniło badaczy do powrotu do leku. Dotychczas tylko jedno badanie obejmowało okres obserwacji na tyle długi, by można było ocenić odpowiedź na lek po ponownym jego włączeniu po przerwie. Praca Molimard i in. [15] wykazała, że około 20% pacjentów, którzy z powodu utraty kontroli astmy powrócili do przyjmowania tego leku, nie odpowiedziało na leczenie pomimo wcześniejszej wrażliwości. Co prawda badacze przyznają, że z powodu braku w tej części badania grupy kontrolnej nie można mieć pewności, że ci pacjenci utraciliby dobry efekt leczenia pomimo jego kontynuowania, przytoczony przykład pacjentki Poradni Alergologii zdaje się jednak potwierdzać tę obserwację. By wysnuć dalej idące wnioski, pozwalające przewidzieć taką reakcję, potrzebne są dalsze badania.

## Piśmiennictwo

1. Łukaszyk M, Jastrzębska E, Ziętkowski Z, Bodzenta-Łukaszyk A. Leczenie biologiczne w astmie ciężkiej/trudnej. Biological treatment of severe/difficult asthma. *Alergia Astma Immunol.* 2013; 18 (2): 86–90
2. Guntern P, Eggeln A. Past, present and future of anti-IgE biologics. *Allergy.* 2020; 75 (10): 2491–2502
3. Pennington LF, Tarchevskaya S, Brigger D, et al. Structural basis of omalizumab therapy and omalizumab-mediated IgE exchange. *Nat Commun.* 2016; 7: 1–12
4. Eggel A, Baravalle G, Hobi G, et al. Accelerated dissociation of IgE-FcεRI complexes by disruptive inhibitors actively desensitizes allergic effector cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133 (6): 1709–1719
5. Lowe PJ, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 72 (2): 306–320
6. 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 (1): 28–35

7. Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, et al. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety, *Respiratory Med*, 2017; 124: 36–43
8. Busse W, Trzaskoma B, Omachi T, et al. Evaluating omalizumab persistency of response after long-term therapy (XPORT). *Eur Respir J*, 2014; 44 (Suppl 58): 3485
9. Vennema MDC, Sabadell C, Picado C. on behalf of The Spanish Omalizumab Registry. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in 'real life' severe asthma *Thorax* 2018; 73: 782–784
10. Busse W, Corren J, Lanier BQ, 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
11. Lowe P, Tannenbaum S, Gautier A, et al. Omalizumab (Xolair) may normalize IgE production rate in patients with moderate-to-severe atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 123: S152
12. Almeida E, Faria E, Ribeiro F, Luis A. Omalizumab in treatment-resistant severe asthma. When to stop? *Allergy*, 2011; 66 (Suppl): 320–481
13. Nopp A, Johansson SG, Adéyoin J, et al. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy*, 2010; 65 (1): 56–60
14. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med*, 2014; 108 (4): 571–676
15. Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, et al. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 123: 107–113
16. Budny W, Roman Skiepkó R, Łukaszyk M, et al. Zaostrzenia astmy po zakończeniu leczenia omalizumabem. *Alergia Astma Immunol*, 2015; 20 (4): 253–256
17. Załącznik B.44 Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J.45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J 82). [www.onkologia-online.pl/upload/obwieszczenie/2020.02.18/b/b.44.pdf](http://www.onkologia-online.pl/upload/obwieszczenie/2020.02.18/b/b.44.pdf)
18. Kupryś-Lipińska I, Kuna P. Loss of asthma control after cessation of omalizumab treatment: real life data. *Postępy Dermatol Alergol*, 2014; 31 (1): 1–5