

הטיפול באומליזומב (Omalizumab) בחולים עם גנחת אלרגית קשה: סיכום ניסיון במרכז רפואי מאיר ב־47 חולים

דוד שטרית
אולגה טלקר
אלונה מטבייצ'יק
אילנה יעקובי

מערך הריאות, מרכז רפואי מאיר, כפר סבא

תקציר:

הקדמה: אומליזומב - Omalizumab (קסוליר) הוא נוגדן סגולי כנגד אימונוגלובולין E לטיפול בגנחת אלרגית בינונית עד קשה. הטיפול בו מומלץ כבר מספר שנים, אולם עדיין קיימים חששות באשר ליעילותו ובטיחותו.

מטרות: בדיקת יעילות ובטיחות הטיפול בקסוליר בחולי גנחת במצב בינוני-קשה במרכז הרפואי מאיר.

חולים ושיטות: סיכום המידע הרפואי כולל את מאפייני החולים, מידת היעילות הקלינית, יכולת הירידה או ההפסקה בסטרואידים פומיים, ופרופיל הבטיחות בכלל החולים שטופלו בקסוליר שלושה חודשים ויותר, במערך הריאות, בית החולים מאיר, כפר סבא.

תוצאות: 54 חולים מטופלים בקסוליר במערך הריאות מאיר. ענו לקריטריוני ההכללה 47 חולים. מכלל החולים, 33 (70%) היו נשים. גיל ממוצע היה 61 ± 12 שנים. הגנחת נמשכה 25 ± 17 שנים. נצפתה ירידה מ־70.2% ל־38.3% בשיעור החמרות בגנחת בקבוצה שטופלה בקסוליר ($p=0.007$). חל שיפור בתפקודי הריאות תחת הטיפול מ־ $14 \pm 58\%$ ל־ $17 \pm 63\%$ ($p=0.002$). ארבעה חולים (8.5%) הפסיקו את הטיפול בסטרואידים באופן מוחלט, ומינון הטיפול הופחת בעשרה חולים (21%). 45% מהחולים (21 חולים) לא אושפזו כלל תחת הטיפול בקסוליר. 25% (12 חולים) אושפזו פעם אחת בלבד ו־17% (8 חולים) אושפזו פעמיים. בקרב 13% (שישה) נצפו שלושה אשפוזים ויותר. רק חולה אחד הפסיק את הטיפול. ארבעה חולים סבלו מכאבים באזור ההזרקה. לא תועדו אנפילקסיס או ממאירות.

דיון וסיכום: הטיפול בקסוליר בחולים עם גנחת אלרגית בינונית עד קשה החווים החמרות תחת טיפול מניעתי משולב, מומלץ ומלווה בפרופיל בטיחות גבוה. יש להפנות חולים אלו למרפאות ריאות בכדי לשלבם בטיפול זה.

אלרגיה; קסוליר; אומליזומב; גנחת (אסתמה); תפקודי ריאות.
Allergy; Omalizumab; Asthma; Pulmonary function

מילות מפתח:
KEY WORDS

מהמרפאות. אולם ייחודו של המרכז הרפואי מאיר הוא הצעתו לחולים לקבל את הטיפול במסגרת מרפאות החוץ של המרכז, ובאופן זה להיות תחת השגחה סיעודית ורפואית מתמדת. בדרך זו מובטחת היענות הטיפול ומעקב קפדני אחר מצבו של החולה. בעבודה זו אנו מציגים תוצאות ארוכות טווח של הטיפול בקסוליר בחולים עם גנחת קשה במרכז הרפואי מאיר. הטיפול ניתן במרפאת הריאות של מערך הריאות במרכז הרפואי מאיר, והוא מהווה נדבך נוסף למצוינות טיפולית בחולים אלו אשר מטופלים במרפאת גנחת רב תחומית.

מטרות

סיכום ניסיונו בבדיקת יעילות ובטיחות הטיפול בקסוליר בחולים עם גנחת בינונית וקשה במרכז רפואי מאיר.

שיטות

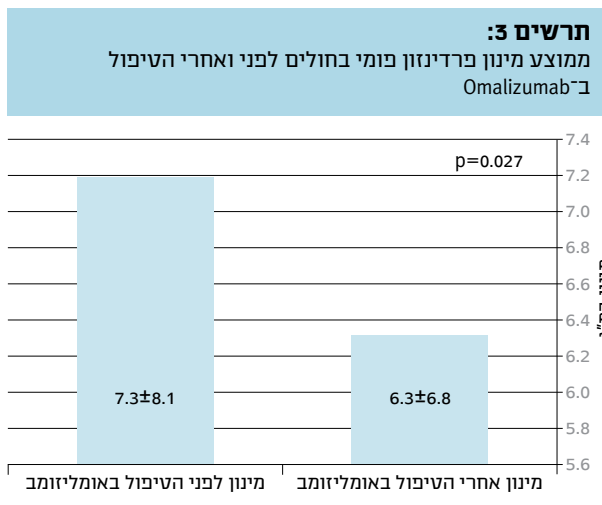
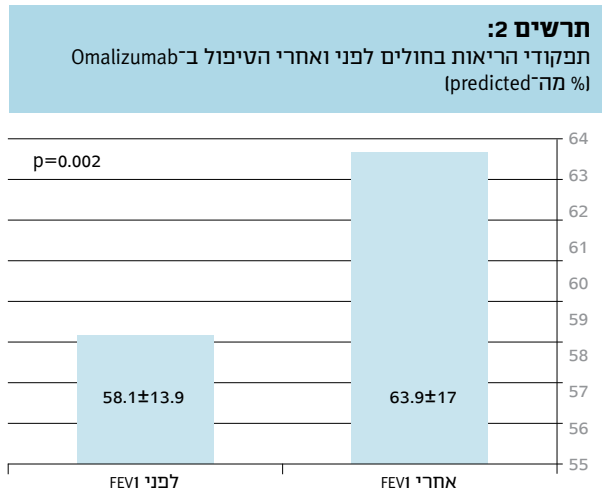
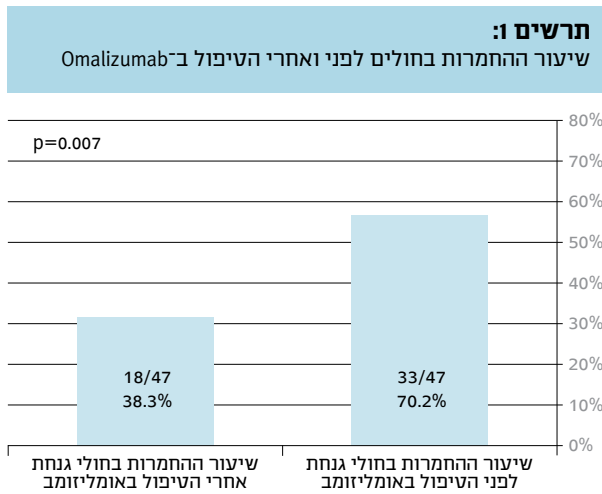
עבודה רטרוספקטיבית של כלל החולים המטופלים במרפאת הריאות של מערך הריאות במרכז רפואי מאיר. נכלל במחקר כל חולה שענה

הקדמה

אומליזומב, או בכינויו המסחרי קסוליר, הוא נוגדן סגולי רקומביננטי ממקור אדם באימונוגלובולין E, אשר מזהה את האימונוגלובולין ונקשר אליו באתר הסגולי של הקולטן רב הזיקה לאימונוגלובולין E. המכלול (קומפלקס) שנוצר מונע את התקשרות האימונוגלובולין E לקולטן שלו על גבי ממברנת תאי פיטום ותאים בזופיליים, ובדרך זו מעוכבים שפעול תאים אלו ושחרור מתווכים החשובים להיווצרות התגובה האלרגית הטיפוסית בחולי גנחת אלרגית [2,1].

הקסוליר נחשב כאפשרות טיפולית בחולים עם גנחת אלרגית המלווה ברמות גבוהות של אימונוגלובולין E (30–700 מ"ל/יב"ל). כיום, ההוריה לטיפול בקסוליר מחייבת הוכחה של גנחת בינונית עד קשה על רקע אלרגי שאינה מאוזנת, והטיפול מיטבי במשאפים משולבים [4,3]. חולים אלו מצויים בסיכון גבוה להחמרות קשות של הגנחת ולתמותה [6,5] ועלות הטיפול בהם גבוהה [7]. כיום, חולים רבים במצב זה מטופלים בסטרואידים פומיים כשמצבם מחמיר או במסגרת טיפול קבוע, על כל המשמעויות הרוות הסכנה של טיפול ממושך בסטרואידים.

הטיפול בקסוליר קיים כבר מספר שנים בישראל וניתן בחלק



להסדרת אישור למתן הטיפול ואחר כך יפנה את החולה למעקב במרפאה, הרי שבבית החולים מאיר מוצע לחולה לקבל את הטיפול במסגרת מרפאת הריאות על ידי אחות אחראית ישירה לפרויקט זה. בדרך זו מושגות מספר משימות חשובות. ראשית, קיימת בקרה מתמדת אחר נטילת הטיפול במשפאים ובקולירי. מבוצעת הערכה מתמדת מתי ניתן להפחית את מינון הסטרואידים או להפסיק לחלוטין

לקריטריונים של גנחת קשה ולא מאוזנת המצריכה טיפול בקסולייר. נערכה אסיפה ממוחשבת של כלל הנתונים על החולים המטופלים בקסולייר מתוך מאגר הנתונים של כל קופת חולים כללית (אופק), ונדלו נתונים ממערכת המחשוב של המרפאות (קליקס מרפאות). איסוף הנתונים כלל נתונים דמוגרפיים על החולים, הטיפול התרופתי טרם מתן הקסולייר והטיפול כיום. ניתן דגש מיוחד על מינוני הסטרואידים לפני מתן הטיפול ולאחריו. בנוסף, נבדק שיעור ההתלקחויות בשנה שקדמה לטיפול בקסולייר ותחת הטיפול בתרופה זו. בעזרת התיקים הממוחשבים ואחות הקשר של המרפאה, נבדקו גם השפעות הלוואי ושיעור הנשירה מהטיפול התרופתי.

קריטריוני ההכללה: הוכללו במחקר כלל החולים שענו על קריטריוני הטיפול בקסולייר, כפי שמגדיר סל הבריאות [6], כולל גנחת אלרגית מוכחת עם רמות אימונוגלובולין E גבוהות בין 30–700, שחוו התלקחויות תחת הטיפול המניעתי הקיים, שאינם מעשנים ומטופלים שלושה חודשים ויותר בקסולייר. בוצע עיבוד סטטיסטי לנתונים שנאספו.

תוצאות

חמישים וארבעה (54) חולים טופלו בקסולייר במערך הריאות של מרכז רפואי מאיר. ארבעים ושבעה (47) חולים ענו על קריטריוני ההכללה, ועיבוד הנתונים כלל קבוצה זו. שלושים ושלושה (33, 70%) חולים היו נשים. הגיל הממוצע היה 12 ± 61, עם טווח גילים של 5–85 שנה. שלושים ואחד חולים (31, 66%) היו ממוצא ישראלי. ממוצע משך מחלת הגנחת בחולים היה 17 ± 25 שנים (טווח של 2–60 שנים). ממוצע רמות IgE היה 236 ± 281 מ"ל/יב"ל. מינון ממוצע של קסולייר בחולים היה 241 ± 401 בטווח של 150–1,200 מ"ג. משך זמן ממוצע של טיפול בקסולייר היה 18 ± 28 חודשים.

הטיפול התרופתי ב-88% מהחולים כלל טיפול משולב בסטרואידים באינהלציה ובאוגוניסטים של קולטני ביתא באינהלציה ואוגוניסטים של ביתא. מכלל החולים, 9% טופלו במשאף סטרואידים בלבד ו-6% טופלו גם בסינגולייר.

בתרשים 1 מודגמת הירידה בשיעור ההחמרות תחת הטיפול בקסולייר בחולי המחקר. נצפתה ירידה של כמעט 50% בשיעור ההחמרות עם מובהקות סטטיסטית (p=0.007). בתרשים 2 מודגם השיפור שחל בתפקודי הריאות תחת הטיפול. למרות שנצפתה הטבה קטנה בלבד בתפקודים, היא הייתה בעלת מובהקות סטטיסטית (p=0.002). ארבעה חולים (4, 8.5%) הפסיקו את הטיפול בסטרואידים באופן מוחלט, וב-10 חולים הופחת מינון הטיפול (21%). בתרשים 3 מודגם ממוצע הירידה במינון הסטרואידים בחולים שטופלו בסטרואידים. 45% מהחולים (21 חולים) לא אושפזו כלל תחת הטיפול בקסולייר, 25% (12 חולים) אושפזו פעם אחת בלבד, ו-17% (8 חולים) אושפזו פעמיים. בקרב 13% מהחולים [6] נצפו שלושה אשפוזים ויותר. הייענות לטיפול הייתה גבוהה: רק חולה אחד הפסיק את הטיפול. גם הפסקה זו הייתה מטעמי נוחות ולא מטעמים רפואיים. פרופיל הבטיחות שנצפה היה גבוה. חמישה חולים (5, 10.6%) פיתחו כאבים ורגישות במקום ההזרקה. לא נצפו כלל תופעות של אנפילקסיס או תופעות קרדיוסקולריות. לא נצפתה ממאירות בחולים.

דיון

בעבודה זו מצאנו כי הטיפול בקסולייר יעיל, מקטין מינון סטרואידים פומי ומפחית באופן ניכר את שיעור ההחמרות מגנחת – כל זאת עם פרופיל בטיחות מצוין והיענות גבוהה לטיפול. מודל מתן הקסולייר בבית החולים מאיר ייחודי: במקום שרופא הריאות המטפל ידאג

לעומת 0.07% בקבוצת הבקרה. לא נמצאה עלייה בשכיחות של ממאירויות בחולים שטופלו בקסוליייר. בעבודה נוספת שנבדק בה שיעור אנפלקסיס מתוך מאגר נתונים של חולים המטופלים בקסוליייר (כ-57,300 חולים במשך שלוש שנים), נמצאו 124 אירועי אנפלקסיס (0.2%) [18]. למרות שנצפתה בעבודתנו הטבה בתפקודי ריאות באופן משמעותי סטטיסטית, לא נמצא במטה אנליזה שיפור משמעותי בתפקודי ריאות, אולם כן נצפתה הטבה ב־*Peak expiratory flow* של החולים: 15 ל/דקה בממוצע בקרב מטופלי קסוליייר לעומת קבוצת הבקרה. שינוי זה היה בעל משמעות סטטיסטית.

לסיכום

הבאנו בעבודה זו את הניסיון הישראלי שנצבר במערך הריאות בבית חולים מאיר תחת הטיפול בקסוליייר. תוצאותינו מראות בבירור, כי בחולים עם גנחת אלרגית בינונית עד קשה החווים החמרות תחת טיפול תרופתי במשאפים משולבים או סטרואידים, יש מקום לשלב במערך הטיפול את הקסוליייר. הטיפול מביא להקטנה משמעותית בשיעור ההחמרות מגנחת ולהפחתה במינון הסטרואידים, וכל זאת תוך פרופיל בטיחותי גבוה. בנוסף הראינו, כי התוצאות שהתקבלו במחקרנו תואמות את הדיווחים בספרות העדכנית, אשר אף בהם מומלץ הטיפול בקסוליייר באוכלוסייה זו.

מחבר מכותב: דוד שטרית

מערך הריאות, מרכז רפואי מאיר
רחוב טשרניחובסקי 59, כפר סבא 44281
טלפון: 09-7472512
פקס: 09-7404832
דוא"ר: david53@cclalit.org.il

ביבליוגרפיה

1. Shields RL, Whether WR, Zioncheck K & al, Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int Arch Allergy Immunol*, 1995;107:308-312.
2. Barnes PJ, Anti-IgE therapy in asthma: rationale and therapeutic potential. *Int Arch Allergy Immunol*, 2000; 123:196-204.
3. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;120(Suppl):S94-S138.
4. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Revised 2009*. <http://www.ginasthma.com>. Accessed April 8, 2010.
5. Tough SC, Hessel PA, Ruff M & al, Features that distinguish those who die from asthma from community controls with asthma. *J Asthma*, 1998;35:657-665.
6. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S & al, Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998;157 (6 Pt 1):1804-1809.
7. Wenzel SE & Busse WW, National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Severe asthma: lessons from the severe asthma research program. *J Allergy Clin*

את הטיפול בהם. החולה מגיע ומבצע תפקודי ריאות מדי חודש. בכל בעיה קלינית שמתעוררת מופנה החולה מיד להערכת רופא.

תוצאות עבודתנו תואמות את המדווח בספרות [8] במטה אנליזה שפורסמה לאחרונה; היא כללה 3,429 חולים מתוך שמונה מאמרים שעמדו בקריטריוני ההכללה למטה אנליזה בנושא זה [9-16]. הטיפול בקסוליייר סווג לשני שלבים בעבודות אלו. שלב ראשון נמשך 12-28 שבועות. בשלב זה ניתן הטיפול בקסוליייר במקביל לטיפול בסטרואידים בשיאוף ו/או בטיפול פומי. שלב שני כלל 8-28 שבועות, שבו נעשו ניסיונות להפחית במינון הסטרואידים או להפסיק את הטיפול כליל אם זה ניתן. שישה מחקרים כללו מתבגרים ומבוגרים [10,11,13-16], בעוד ששני האחרים כללו ילדים בלבד. במחקר אחד הוכללו חולים עם גנחת בינונית, בעוד שחמישה מחקרים כללו חולים עם גנחת בינונית וקשה, ושני מחקרים נוספים כללו חולים עם גנחת קשה בלבד. במהלך השלב הראשון נמצא, כי שיעור ההתלקחויות ל-100 שנות חולה היה 37.6% בקבוצה שטופלה בקסוליייר לעומת 69.9% בזרוע הבקרה (RR=0.57). בנוסף, בחולה היחיד היו פחות החמרות באופן משמעותי (0.41 לעומת 0.77). כמו כן, נצפתה ירידה ניכרת גם בשיעור האשפוזים בשל החמרת גנחת (1.7% לעומת 4.8%), עם RR=0.44.

הפסקה מוחלטת של הטיפול בסטרואידים התאפשרה ב-41.8% מהחולים לעומת 21% בקבוצת הבקרה. גם היכולת לרדת במינון הסטרואידים הייתה מוצלחת יותר בקבוצת המטופלים בקסוליייר (76% לעומת 56%). נתונים אלו טובים אפילו הרבה יותר מאלה שנצפו בעבודתנו. הסבר אפשרי לכך הוא העובדה שבמחקרים אלו שולבו חולים רבים בדרגת חומרה בינונית, לעומת קבוצת המחקר שלנו, שכללה בעיקר חולים במצב קשה שכל החלופות הטיפוליות שניתנו להם כשלו. קריטריוני ההכללה של הסל בישראל חייבו התלקחויות, עם צורך בטיפול בסטרואידים פומיים או לתוך הווריד, ואיפשרו את מתן הטיפול בתחילתו רק לקבוצת החולים במצב קשה מאוד. הדבר משתקף גם בגילים המבוגרים יחסית של החולים בעבודה שלנו לעומת המחקרים במטה אנליזה, שכללו ממוצע גילים של 49-38 שנים לעומת 61 שנים בעבודתנו. עבודות אלו שפורסמו בספרות וניסיוננו החיובי בטיפול בקסוליייר באוכלוסיות אלו, יעודדו מתן טיפול זה גם לחולים הצעירים יותר והמתבגרים, כך שנוכל לצפות להטבה משמעותית אף יותר מזו שהוצגה בעבודתנו.

נתון נוסף שנבדק במטה אנליזה ולא נבדק בעבודתנו הוא השימוש במשאפים קצרי טווח ל"הצללה" - פרמטר חשוב על מידת האי איזון של החולים. נמצא כי אף הוא היה נמוך משמעותית בקבוצת המטופלים בקסוליייר לעומת קבוצת הבקרה (-0.5) שאיפות פחות בממוצע ליממה).

מבחנית בטיחות הטיפול, לא נמצאו הבדלים משמעותיים בין הקבוצות באשר לפרופיל הבטיחות (1.3% לעומת 1.5%). השפעות לוואי משמעותיות (Serious adverse events) היו אף הן בשיעור דומה (3.8% לעומת 5.3%). נצפו יותר תגובות מקומיות באתר ההזרקה בקבוצת הקסוליייר (19.9% לעומת 13.2%). שיעור האנפלקסיס היה נמוך ביותר וזהה לקבוצת הבקרה (0.33% לעומת 0.24% ללא מובהקות סטטיסטית). נצפו שתי ממאירויות, אחת בכל זרוע טיפולית, ונצפו שלוש השפעות לוואי של הלב - כולן בזרוע הבקרה. תוצאות עבודתנו והמטה אנליזה תואמות את הדיווחים בספרות: סקירה גדולה של שלושה מאגרי מידע, שהוכללו בהם 7,500 פרטי חולים שטופלו בקסוליייר [17].

במעקב של ארבע שנים אחר טיפול בקסוליייר, נמצאו פרופיל בטיחות וסבילות גבוהים (4.2% השפעות לוואי משמעותיות לעומת 3.8% בקבוצת הבקרה, וכן 1.3% חרלת [אורטיקריה] בשתי הקבוצות). שכיחות האנפלקסיס הייתה 0.14% בקבוצה שטופלה בקסוליייר

- Immunol, 2007;119: 14-21, quiz 22-23.
8. *Gustavo J, Rodrigo, Hugo Neffen.* Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma. A systemic review; chestjournal.
 9. *Lanier B, Bridges T, Kulus M & al,* Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2009;124:1210-1216.
 10. *Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T & Yamamoto M,* 1304 Study Group. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology*, 2009;14:1156-1165.
 11. *Busse W, Corren J, Lanier BQ & al,* Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001;108:184-190.
 12. *Milgrom H, Berger W, Nayak A & al,* Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*, 2001;108:E36.
 13. *Solèr M, Matz J, Townley R & al,* The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*, 2001;18:254-261.
 14. *Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J & al,* Omalizumab 011 International Study Group. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*, 2004;34:632-638.
 15. *Vignola AM, Humbert M, Bousquet J & al,* Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*, 2004;59:709-717.
 16. *Humbert M, Beasley R, Ayres J & 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;60:309-316.
 17. *Xolair [omalizumab] full prescribing information.* July 2008. http://www.xolair.com/prescribing_information.html. Accessed March 29, 2010.
 18. *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;120:1378-1381.