

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

15. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M et al. Breastmilk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: follow-up of a prospective randomised study. *Lancet* 2004;363:1571-8.
16. Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet* 2001;357:413-9.
17. Schack-Nielsen L, Mølgaard C, Larsen D et al. Arterial stiffness in 10-year-old children: current and early determinants. *Br J Nutr* 2005;94:1004-11.
18. Leeson CP, Kattenhorn M, Deanfield JE et al. Duration of breast feeding and arterial distensibility in early adult life: population based study. *BMJ* 2001;322:643-7.
19. Martin RM, Ben Shlomo Y, Gunnell D et al. Breast feeding and cardiovascular disease risk factors, incidence, and mortality: the Caerphilly study. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:121-9.
20. Martin RM, Ebrahim S, Griffin M et al. Breastfeeding and atherosclerosis: intima-media thickness and plaques at 65-year follow-up of the Boyd Orr cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1482-8.
21. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE et al. Breastfeeding during infancy and the risk of cardiovascular disease in adulthood. *Epidemiology* 2004;15:550-6.
22. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B et al. Breast-feeding and childhood obesity – a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1247-56.
23. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G et al. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005;162:397-403.
24. Owen CG, Martin RM, Whincup PH et al. The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life: a quantitative review of published and unpublished observational evidence. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1298-307.
25. Owen CG, Martin RM, Whincup PH et al. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 2005;115:1367-77.
26. Baker JL, Michaelsen KF, Rasmussen KM et al. Maternal prepregnant body mass index, duration of breastfeeding, and timing of complementary food introduction are associated with infant weight gain. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1579-88.
27. Piwoz EG, Ross JS. Use of population-specific infant mortality rates to inform policy decisions regarding HIV and infant feeding. *J Nutr* 2005;135:1113-9.
28. Stiehm ER, Keller MA. Breast milk transmission of viral disease. *Adv Nutr Res* 2001;10:105-22.
29. Jacobson JL, Jacobson SW. Breast-feeding and gender as moderators of teratogenic effects on cognitive development. *Neurotoxicol Teratol* 2002;24:349-58.
30. Grandjean P, Weihe P, White RF. Milestone development in infants exposed to methylmercury from human milk. *Neurotoxicology* 1995;16:27-33.
31. Oddie S, Richmond S, Coulthard M. Hypernatraemic dehydration and breast feeding: a population study. *Arch Dis Child* 2001;85:318-20.
32. Garne E. Hypernatræmi hos nyfødte. *Ugeskr Læger* 2002;164:5664-5.
33. Greisen G. Vejning af nyfødte – for en sikkerheds skyld? *Ugeskr Læger* 2002;164:5599.
34. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360:187-95.
35. Ursin G, Bernstein L, Lord SJ et al. Reproductive factors and subtypes of breast cancer defined by hormone receptor and histology. *Br J Cancer* 2005;93:364-71.
36. Karlsson MK, Ahlborg HG, Karlsson C. Maternity and bone mineral density 3. *Acta Orthop* 2005;76:2-13.
37. Karlsson MK, Ahlborg HG, Karlsson C. Female reproductive history and the skeleton—a review. *BJOG* 2005;112:851-6.
38. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC et al. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2005;294:2601-10.
39. Sichieri R, Field AE, Rich-Edwards J et al. Prospective assessment of exclusive breastfeeding in relation to weight change in women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:815-20.
40. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE et al. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3458-67.

Omalizumab (Xolair)

En produktbeskrivelse

Overlæge Lars Christian Laursen

Herlev Hospital, Medicinsk Afdeling J 106

Resume

Omalizumab (Xolair) er et rekombinant humaniseret monoklonalt antistof, som selektivt bindes til humant immunglobulin E (IgE). Patienter med svær IgE-medieret astma kan have gavn af behandlingen, der gives subkutant 1-2 gange månedligt afhængigt af S-IgE og patientens vægt. Xolair kan binde IgE-antistoffer, således at det allergiske IgE-respons blokeres. Behandlingen er dyr (35.000-150.000 kr. årligt). Det vil være en specialstopgave at diagnosticere og behandle patienterne.

Den allergiske form for astma forårsaget af type I-hypersensitivitet skyldes en overekspression af immunglobulin E (IgE) over for allergener som eksempelvis husstøvmider, pollen, mikrosvampe og dyrehår. Ved allergiske tilstande som astma

og rinitis produceres specifikt IgE, som bindes til receptorer på mastceller og basofile celler. Disse celler frigiver proinflammatoriske mediatorer som histamin, prostaglandiner, leukotriener, chemokiner og cytokiner.

Den medicinske standardbehandling af astma er først og fremmest profylaktisk, dvs. antiinflammatorisk. Basisbehandlingen er i henhold til nationale og internationale kliniske retningslinjer [1, 2] inhalerede kortikosteroider og som anfaldsbehandling korttidsvirkende β_2 -agonister. I moderate og svære tilfælde kan det blive nødvendigt at øge dosis af inhalerede steroider og eventuelt tillægge behandlingen en langtidsvirkende β_2 -agonist og evt. i kortere perioder perorale steroider. Omalizumab blokerer bindingen af IgE til den højaffinitive IgE receptor (Fc ϵ RI) på overfladen af mastceller og basofile. Reduktionen af IgE bundet til overfladen på Fc ϵ RI-receptorbærende celler begrænser frigivelsen af inflammatoriske mediatorer og dermed det allergiske respons. En del patienter kan have effekt af allergenspecifik immunterapi, og

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

forsøg har vist, at omalizumabbehandling har en additiv effekt ved samtidig behandling med specifik immunterapi.

Man har i flere placebokontrollerede studier påvist, at omalizumab kan reducere hyppigheden af svære tilfælde af akut astma med 0,2-0,7 tilfælde om året sammenlignet med placebo. Derudover er det vist at livskvaliteten forbedres. I Danmark mener man skønsmæssigt, at omalizumab vil være indiceret til behandling af op mod 1.000 patienter [3]. Det vil i praksis betyde, at det vil være en specialistopgave at behandle disse patienter.

Behandlingen med Xolair er blevet godkendt og blev markedsført i Danmark den 5. december 2005 til voksne og børn over 12 år med kendt svær vedholdende IgE-medieret astma, dvs. patienter, der har positiv hudprøvetest og nedsat lungefunktion med forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV_1) < 80% af forventet foruden daglige symptomer og dokumenteret svære gentagne astmaanfald.

Farmakologi

Omalizumab gives i doser på 150-375 mg subkutan hver anden til tredje uge, afhængigt af total IgE målt før behandlingen påbegyndes og patientens vægt. Omalizumab forhandles i doser på 75 mg og 150 mg tørstof og solvens til opblanding før injektion.

Omalizumab har en biotilgængelighed på 62% efter subkutan indgift. Maksimal serumkoncentration opnås efter 7-8 dage. Farmakokinetikken for omalizumab er lineær ved doser højere end 0,5 mg/kg. Efter flere doser af omalizumab var *area under curve* fra dag 0 til dag 14 ved *steady state* op til seks gange højere end efter den første dosis. Det tilsyneladende fordelingsvolumen hos patienter efter subkutan indgift var 78 ± 32 ml/kg kropsvægt. Omalizumabs elimineres i leveren efter nedbrydning i det retikuloendoteliale system og endotelcellerne. Hos astmapatienter er eliminationshalveringstiden for omalizumab i serum i gennemsnit 26 dage med en tilsyneladende *clearance* på i gennemsnit $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dag. En fordobling af kropsvægten medfører en omtrentlig fordobling af *clearance*. Der er ikke beskrevet betydende interaktioner med andre lægemidler.

Effekt og sikkerhed

I et studie blev 482 patienter (419 gennemførte) i alderen 12-79 år med svær allergisk astma, nedsat lungefunktion og hyppige eksacerbationer trods behandling med højdosis inhalationssteroider og langtidsvirkende β_2 -agonist randomiseret til behandling med omalizumab eller placebo [4]. Hyppigheden af eksacerbationer, der nødvendiggjorde behandling med systemisk steroid i løbet af de 28 uger, blev reduceret fra i gennemsnit 0,91 på placebo til 0,68 på omalizumab ($p = 0,042$), hvilket var undersøgelsens primære endepunkt. Desuden fandtes en signifikant nedsat hyppighed af »svære exacerbationer« *peak flow* eller $FEV_1 < 60\%$ af personens bedste og behov for systemisk steroid) fra 0,48 til 0,24 ($p = 0,002$). Man

konstaterede en nedsat hyppighed af »akutte besøg« i lungeambulatoriet, men ingen forskel i hospitalsindlæggelser og skadestuebesøg. Lægens overordnede vurdering viste, at betydelig flere omalizumabbehandlede havde fået en markant forbedring eller fuldstændig kontrol af deres astma.

Yderligere findes der syv publicerede studier samlet i en oversigt [5], hvoraf fire er randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier af 28-52 ugers varighed. Studierne viste alle, at eksacerbationshyppigheden pr. år reduceres relativt med 37-58% (svarende til en absolut forskel i eksacerbationsraten på 0,2-0,7 pr. år i forhold til placebo) og hyppigheden af »akutte besøg« blev reduceret fra 0,6 til 0,3 pr. år. Scoren for livskvalitet blev forbedret under omalizumabbehandling sammenlignet med under placeboindtagelse i disse undersøgelser, ligesom lægen overordnet vurderede, at astmakontrollen var bedre under behandlingen med omalizumab.

I en Cochrane-analyse, der sammenfatter otte studier med 2.037 patienter med mild til svær astma [6], konkluderes det, at omalizumab har en beskedne effekt på eksacerbationshyppigheden sammenlignet med placebo samt en mulig steroidbesparende effekt. Dette understreger, at præparatet alene bør bruges til de svært behandlelige tilfælde. Der mangler data for effekt og sikkerhed ud over 52 ugers behandling og *double-dummy*-sammenligninger mellem inhalerede steroider og omalizumab mangler. Endvidere savnes studier med børn.

Prisen pr. år kommer iht. firmaet til at ligge på 35.000-150.000 kr. alt afhængigt kropsvægt og baseline-IgE (2.814,20 pr. ampul). I en amerikansk omkostningseffektivitetsanalyse [7] angiver man omkostningerne ved omalizumabbehandling til at være ca. 20 gange prisen for den konventionelle behandling og konkluderer, at et rimeligt forhold mellem omkostninger og effekt kan opnås ved at indskrænke behandlingen til at omfatte ikkerygende astmapatienter, der er i maksimal behandling og har mere end fem årlige indlæggelser eller flere end 20 årlige indlæggelsesdage. Formentlig vil det også være omkostningseffektivt i Danmark at behandle astmapatienter med mange årlige indlæggelser med omalizumab.

Bivirkningerne er få: reaktioner omkring injektionsstedet omfattende smerter og hævelse, erytem og kløe. Desuden har man set hovedpine. De kontrollerede studier viser i øvrigt ikke forskel i bivirkninger mellem omalizumab og placebo [8].

I nyere studier har man påvist, at omalizumab kan reducere risikoen for bivirkninger ved *rush*-hyposensibilisering, og muligvis kan det betyde, at man ved behandling med omalizumab vil kunne øge dosis hurtigere i opvaccineringsfasen af allergiske patienter [9].

Konklusion

Omalizumabs virkningsmekanisme er et helt nyt princip i behandlingen af IgE-medieret astma. Omalizumab er et rekombinant humaniseret monoklonalt antistof, der binder sig specifikt til IgE. Omalizumab skal gives subkutan 1-2 gange månedligt og kan anvendes i behandlingen af svær astma hos

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

patienter over 12 år. Behandlingen kan reducere antallet af astmaanfald og forbedre livskvaliteten for astmatikerne. Behandlingen er forholdsvis dyr og bør administreres af speciallæger med kendskab til allergidiagnostik og behandling af astma. Studier har vist, at omalizumab har et potentiale til at forbedre behandlingen af bl.a. allergisk rinitis og muligvis sikkerheden ved den specifikke immunterapi. Effekten af omalizumabbehandlingen bør vurderes efter fire måneder, og hvis ikke patienten har oplevet effekt af behandlingen, bør den seponeres.

Flere studier må vise, om omalizumab har effekt på andre organsystemer, hvor IgE spiller en rolle eksempelvis allergiske hud- og øjensygdomme.

Korrespondance: Lars Christian Laursen, Medicinsk Afdeling J106, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: lclausen@dadlnet.dk

Antaget: 27. juni 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Ulrik CS, Frølund L, Hermann C et al. Diagnostik og behandling af asthma bronchiale hos voksne. Klaringsrapport. Ugeskr Læger 2002;164(suppl 3).
- GINA Guidelines: www.ginasthma.org/Guidelineitem.asp?i1=2&i2=1&iintId=60/april/2006.
- Malling H-J. Fortsat tvivl om Xolair. Dagens Medicin 2006; nr.13, 21. april.
- Humbert M, Beasley R, Ayres J et 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;60:309-16.
- Bousquet J, Cabrera P, Berkman N et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. Allergy 2005;60:302-8.
- Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub3.
- Oba Y, Salzman G A. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2004;114: 265-9.
- Scientific Discussion, EMEA 24/04/2006. www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm
- Casale TB, Busse WW, Kline JN et al, Immune Tolerance Network Group. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2006;117:134-40.

Nyere principper og muligheder inden for astmabehandling

Læge Julie H. Janner & overlæge Charlotte Suppli Ulrik

Hvidovre Hospital, Hjerte-lungemedicinsk Afdeling

Hjørnesteinen i behandlingen af astma er inhalationssteroid (ICS), og med fast forebyggende behandling kan langt de fleste patienter med astma opnå god sygdomskontrol. På trods af dette viser en række undersøgelser, at mange patienter med astma ikke opnår de behandlingsmål, der er defineret i de kliniske retningslinjer [1, 2], og der er derfor behov for tiltag, der kan sikre, at flere patienter fremover opnår god astmakontrol. Formålet med denne artikel er kort at gennemgå nyere principper og muligheder, der potentielt kan give behandlingen af astma et tiltrængt løft i de kommende år.

Optimal – eller bedst mulig – astmakontrol

Behandlingsmålet er her opfyldelse af alle kriterierne for god astmakontrol iht. GINA-guidelines (Tabel 1) [1]. Behandlingsprincippet er belyst i en kontrolleret undersøgelse (n = 3.421) [3], hvor patienterne blev randomiseret til ICS og langtidsvirkende β_2 -agonist (LABA) eller ICS alene i 12 måneder. Dosis af ICS blev løbende optrappet indtil optimal kontrol eller maksimal dosis ICS (fluticason 1 mg pr. dag) i første del af undersøgelsen, og i anden del af undersøgelsen var ICS-dosis

konstant. I de to behandlingsarme blev gennemsnitligt 72% af patienterne behandlet med maksimal dosis ICS i anden del af undersøgelsen, og behandlingen blev ikke efterfølgende nedtrappet.

Undersøgelsens vigtigste fund er, at tæt på 75% af patienterne kunne opnå god astmakontrol, og dette bør naturligvis afspejles i forventningerne hos både læger og patienter. Hovedparten af effekten skyldtes behandling med ICS, mens der var et mindre – signifikant – bidrag fra LABA (salmeterol), hvilket understreger, at ICS er førstevalg – og hjørneste – i behandlingen af astma.

Symptomguidet astmabehandling

Hypotesen bag dette behandlingsprincip er umiddelbar justering af den antiinflammatoriske behandling, når den tilgrundliggende inflammation forværres, og samtidig opnåelse af

Tabel 1. Kriterier for optimal astmakontrol [1].

Minimale/ingen symptomer, inkl. natlige symptomer
Ingen akutte anfald/eksacerbationer
Ingen akutte lægekontakter
Minimalt behov for pro necessitate-medicin
Ingen begrænsninger i fysisk aktivitet
Normal (bedst mulig) lungefunktion
Minimale (ingen) bivirkninger af behandlingen