

Omalizumab kezeléssel szerzett tapasztalataink krónikus spontán urticariában

Omalizumab treatment in patients with chronic spontaneous urticaria

HIDVÉGI BERNADETT DR.

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző krónikus spontán urticariás betegek omalizumab (anti-IgE antitest) kezelésével szerzett első hat hónapos tapasztalatait ismerteti. A krónikus spontán urticariában szenvedő betegek részletes kivizsgálást követően standard, majd emelt dózisú H1 antihisztamin kezelésben részesültek. A kivizsgálás során felmerülő oki tényezők (infektív fókuszok, ételintolerancia) kezelését követően emelt dózisú antihisztamin mellett sem tünetmentesedett az urticaria. Négy hetente 300 mg subcutan injekció formájában omalizumab kezelés indult. Omalizumab kezelés hatására két beteg tünetmentessé vált, két betegnél az angiooedema megszűnése és az urticaria javulása volt észlelhető, egy beteg esetén a tünetek javulása csak átmeneti volt. Az omalizumab hatékony, jól tolerálható tüneti kezelés krónikus spontán urticariában.

SUMMARY

The author describes her 6-month long experiences with omalizumab (anti-IgE antibody) treatment of chronic spontaneous urticaria patients. The recommended diagnostic tests were carried out, trigger factors (infective focus, food intolerance) had been treated. Previous standard and subsequent high-dose H1-antihistamine therapy was ineffective. Omalizumab was administered subcutaneous every 4 weeks in 300 mg dose. Two patients achieved complete remission during omalizumab therapy, two patients showed improvement, and in one patient a temporary improvement of symptoms was obtained. Omalizumab is a very effective and well tolerated treatment for patients with chronic spontaneous urticaria.

Kulcsszavak:
krónikus spontán urticaria - omalizumab

Key words:
chronic spontaneous urticaria - omalizumab

A krónikus spontán urticaria a populáció 0,1%-ában jelentkező, gyakran évtizedekig perzisztáló, polietiologás, jelentős életminőség károsodást eredményező betegség. A tünetek hat héten túl szinte mindennap jelentkeznek, 50%-ban angiooedema is jelentkezik, indukálható urticaria, urticaria vasculitis kizárható. Etiológiai tényezőként ételintolerancia, infekciók és autoimmun mechanizmus merülhet fel. A báziskezelésként alkalmazott H1 antihisztamin gyakran ineffektív, az új nemzetközi javaslatnak megfelelően fokozatosan emelve akár négyszeres dózisemelés is megengedett az ún. nem szedáló antihisztaminokból, illetve harmadik terápiás lépcsőben az emelt dózisú H1 antihisztamin omalizumab (anti-IgE monoklonális antitest) cyclosporine vagy leukotrién antagonistákkal egészíthető ki. Rövid ideig szisztémás kortikoszteroid adása is

szükséges lehet (1). A közleményben a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán gondozott betegek omalizumab kezelésével szerzett első tapasztalatok kerülnek ismertetésre.

Betegek és módszerek

Krónikus spontán urticariában szenvedő betegek (4 nő, 1 férfi) a tünetek fennállásának időtartama 1-6 évig terjedő, minden beteg urticariáját angiooedema is kísérte. Három beteg anamnézisében rhinitis allergica és/vagy asthma bronchiale, 2 betegnél szubsztituált hypothyreosis szerepelt, 2 beteg esetén NSAID, 1 esetben ACE-inhibitor provokálta az urticariát. A tünetek ezek elhagyása után is fennmaradtak. A rutin laboratóriumi paraméterek normál tartományban voltak vagy klinikailag nem szignifikáns eltérést mutattak a vizsgált betegekben. Gasztroenterológiai kivizsgálás részeként 3 esetben igazolódott *Helicobacter pylori* asszociált gastritis, eradikációs kezelést a betegek megkapták. In-

* Szponzorált közlemény

Levelező szerző:

e-mail: hidvegi.bernadett@gmail.com

fektív fókuszok (fogászati, gégeszeti, nőgyógyászati vagy urológiai infekciók) szanálása megtörtént. Az autológ szérumteszt 4 esetben negatív, 1 esetben pozitív volt. A vizsgálat emelt dózisú antihisztamin kezelés mellett történt, emiatt diagnosztikai értéke csekély. A betegek minimum 4 hétig mediátortmentes diétát (mesterséges ételadalékoktól és ismert természetes pszeudoallergénektől mentes, alacsony hisztamin tartalmú étrendet) tartottak. A fenti kiterjesztett kivizsgálás, célzott kezelés ellenére a betegek tünete emelt dózisú H1 antihisztamin mellett sem javultak. Minden beteg az angiooedémás shubok kezelésére szisztémás kortikoszteroid kezelésben részesült, egy beteg (1. beteg) 8-16 mg dózisban a négyszeres dózisú antihisztamin mellett hónapokig szisztémás kortikoszteroidot szedett, Quincke oedema miatt többször adrenalin adására is szorult. Tekintettel a terápiás ineffektivitásra öt betegünkönél omalizumab beállítás történt, 4 hetente 300 mg dózisban subcutan injekció formájában. Tekintettel arra, hogy a krónikus spontán urticaria indikációban végzett, hosszan tartó, 6 hónapot meghaladó kezeléssel szerzett klinikai vizsgálati tapasztalat korlátozott, betegeinknél az omalizumab kezelést 6 hónapra terveztük. Betegeinknél a kiindulási heti urticaria aktivitási skála (UAS7) értékek 20 felett voltak a kezelés beállítása előtti hetekben. Az UAS pontrendszer a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően a betegség objektív monitorozására alkalmas. A csalánkiütések száma alapján 0-3 és a viszketés mértéke alapján szintén 0-3 pont adható, a két érték összege adja a napi pontszámot. Az UAS7, vagyis az egy hét alatt mért pontértékek összege kívánatos a betegség monitorozására (1, 2).

Megbeszélés

Az anti-IgE antitesteket tartalmazó omalizumab nagy betegszámú, randomizált placebo kontrollált vizsgálatokban bizonyult hatékonynak H1 antihisztamin kezelésre refrakter krónikus spontán urticariában (3, 4, 5). Az anti-IgE terápia során elsőként a szabad IgE szint csökken, majd ennek hatására a nagy affinitású IgE receptorok száma (FcεRI), így az anti-FcεRI és anti-IgE autoantitestek nem képesek keresztlinkést létesíteni. A receptorok sűrűségének csökkenése stabilizálja a hízósejteket, megemeli azt a küszöböt, amely felett a kiváltó tényezők degranulációt okozhatnak. A klinikai válasz krónikus spontán urticariában az első dózis utáni néhány napon, illetve 1 héten belül alakul ki. Az eddigi

vizsgálatok alapján a gyógyszer a betegség lefolyását nem változtatja meg, kb. 4-8 héttel az utolsó injekció beadása után visszatérnek/visszatérhetnek a tünetek.

A betegek az első omalizumab dózist hospitalizáció alkalmával, majd a többi injekciót 6 hónapig 4 hetente 300 mg subcutan injekció formájában ambulanter kapták, beadás után a betegeket rövid ideig obszerváltuk. A betegek klinikai adatai és az urticaria lefolyása az alkalmazott omalizumab terápia mellett táblázatban és grafikonon összefoglalva látható (1. táblázat és 1. ábra). A kezelés során 1 férfi és 1 nő vált tünetmentessé (2. és 5. beteg). A nőbeteg az első kezelés utáni 3. naptól tünetmentessé vált, a tünetmentesség a kezelés 6 hónapja alatt fennállt, majd az omalizumab elhagyása után egy hónappal sem recidiváltak a tünetek napi 1 tablettá antihisztamin szedése mellett. A férfibeteg 3 hónapig kapta az omalizumabot, majd tünetmentesség okán a kezelés felfüggesztését kérte, antihisztamint nem szed.

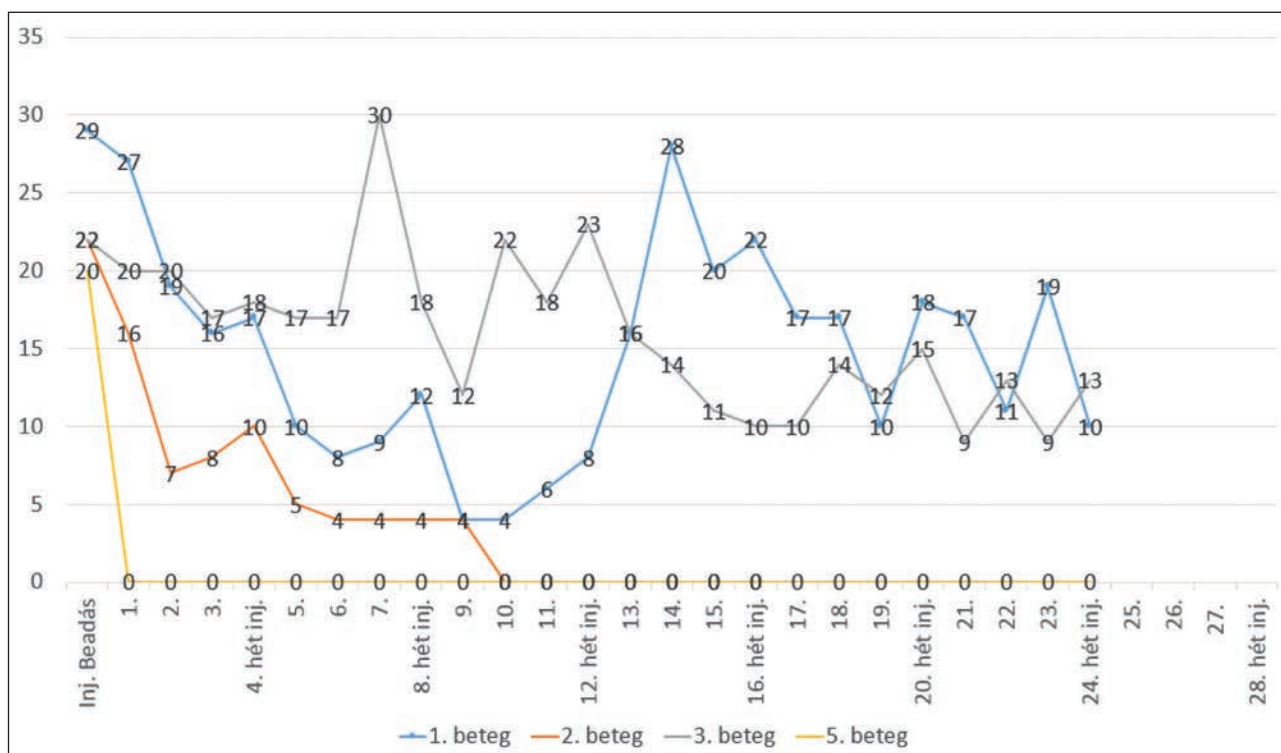
Két nőbeteg (3., 4. betegek) esetében 6 hónapig tartó kezelés mellett nem alakult ki tünetmentesség, de a Quincke oedema kialakulása megszűnt, az UAS7 pontértékek jelentősen javultak, a viszketés mérséklődött.

Egy nőbetegnél (1. beteg) kisdózisú kortikoszteroid és emelt dózisú antihisztamin mellett is halmozottan jelentkező Quincke oedema és súlyos urticaria zajlott. A megkezdett omalizumab kezelés mellett betegsége nem vált tünetmentessé, de jelentősen javult. Az első 14 hétben a hónapokon át szedett kortikoszteroid fokozatosan elhagyható volt, adrenalin adásra nem szorult. A korábbi súlyos állapot és a 6 hónap alatt bekövetkező terápiás javulás figyelembe vételével a kezelést a 7. hónapig kiterjesztettük. A 6. majd a 7. injekció beadásakor enyhe fejfájás és hőemelkedés jelentkezett. A beteget a 7. hónapban kialakuló exacerbációja miatt osztályunkra ismételtelen felvettük. A beteg jelenleg is teljes dózisú H1-antihisztamin és kisdózisú kortikoszteroid kezelés mellett alkalmanként tonogén

Beteg	nem	Tünetek fennállása	Autóg szérumteszt	Kísérő betegség	Urticaria lefolyása, omalizumab kezelés
1.	nő	5 éve	neg.	rhinitis allergica, asthma, PCOS, hypothyreosis, depresszió	7 hónapos kezelés alatt jelentős javulás az első 3 hónapban, majd a 7. hónapban jelentkező shub
2.	férfi	2 éve	neg.	hydradenitis suppurativa, hypertonia	3 hónapos kezelés alatt tünetmentes, elhagyás után is tünetmentes
3.	nő	6 éve	neg.	rhinitis allergica, diabetes mellitus, hypertonia,	6 hónapos kezelés alatt jelentős javulás, oedema nem jelentkezik
4.	nő	2 éve	poz.	hypothyreosis, hypertonia	6 hónapos kezelés alatt jelentős javulás, oedema nem jelentkezik
5.	nő	1 éve	neg.	rhinitis allergica	6 hónapos kezelés alatt tünetmentes, elhagyás után is tünetmentes

1. táblázat

Krónikus spontán urticarias betegek jellemzői



1. ábra

Az UAS7 értékek változása az idő függvényében omalizumab kezelés mellett

adásra szorul súlyos Quincke oedema miatt. Kezelésébe pszichiáter szorosabb bevonását tervezzük.

Összefoglalva elmondható, hogy emelt dózisú antihisztaminra refrakter krónikus spontán urticariás betegeknél alkalmaztunk omalizumab kezelést 4 hetente 300 mg subcutan injekció formájában. A kezelés során két beteg tünetmentessé vált, 2 beteg tünete jelentősen javultak, egy beteg esetén a gyógyszer csak átmenetileg bizonyult hatékonynak. Az omalizumab hatékony, jól tolerálható gyógyszer, kivizsgált, emelt dózisú H1 antihisztaminra refrakter krónikus spontán urticariás betegeknél.

A szakmai cikk megjelenését a Novartis Hungária Kft. támogatta. A szakmai cikk tartalma az előadó eredményeit és önálló szakmai álláspontját tükrözi és nem tekinthető a Novartis Hungária Kft. részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A cikkben megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Lezárás dátuma: 2015. 06. 19.
HU1506348876

IRODALOM

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. és mtsai.: The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* (2014) 69 (7), 868-887.
2. Szegegyi Andrea: Újdonságok a krónikus urticaria területén. *Bőrgyógy Vener Szle* (2014) 90 (6), 293-297.
3. Saini S. S., Brindslev-Jensen C., Maurer M. és mtsai.: Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* (2015) 135 (1), 67-75.
4. Maurer M., Rosén K., Hsieh H. J. és mtsai.: Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* (2013) 368 (10), 924-935.
5. Kaplan A., Ledford D., Ashby M. és mtsai.: Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* (2013) 132 (1), 101-109.

Érkezett: 2015. 05. 15.
Közlésre elfogadva: 2015. 05. 20.