

Liečba chronickej spontánnej urtikárie omalizumabom, prvé vlastné výsledky

Omalizumab therapy of chronic spontaneous urticaria, the first own results

Nemilová, Š., Pěč, J.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,
Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: nemilovas@post.sk

Súhrn

Autori prezentujú prvé skúsenosti s liečbou chronickej spontánnej urtikárie (ďalej CSU) omalizumabom u dvoch pacientok so skóre UAZ 7 – 39, resp. 38. Po troch mesiacoch liečby sa v obidvoch prípadoch skóre UAZ 7 znegativizovalo na 0, s radikálnym ústupom pocitu svrbenia, čo bolo hodnotené ako vynikajúci liečebný efekt. Obidve pacientky pred liečbou omalizumabom mali v priebehu posledných 5 rokov prakticky nepretržité prejavy CSU s intenzívnym, až neznesiteľným pocitom pruritu. Za toto obdobie absolvovali kompletné vyšetrenia so zameraním na bazálnu biochémiu, autoimunitu, endokrinológiu, parazitológiu a infektológiu.

Kľúčové slová: omalizumab, CSU

Abstract

The authors present first experience with the treatment of chronic spontaneous urticaria (CSU) with omalizumab in 2 female patients with UAS 7 score 39 possibly 38 and with unbearable itching. After three months of omalizumab therapy the UAS 7 score in both patients became 0, without pruritus, which was classified as an excellent therapeutical effect. During the last 5 years before the omalizumab treatment both patients used to have CSU non-stop, with intensive, even unbearable feeling of pruritus. In this period the patients were undergoing complete examinations (aimed at classic basal biochemistry, autoimmune parameters, endocrinology, parasitology, microbiology).

Key words: omalizumab, CSU

Úvod

Omalizumab je rekombinantná DNA, odvodená humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG1) cielená na voľný cirkulujúci imunoglobulín E (IgE). Predchádza interakcii IgE s vysoko afinitným IgE receptorom (Fc.RI, Fc.RII), v dôsledku čoho sa prerušuje kaskáda alergických pochodov [1]. Molekuly IgE sa vysoko, ale aj nízko afinitne viažu na receptory pre Fc región IgE (Fc.RI a Fc.RII) na povrchu tkanivových mastocytov a cirkulujúcich bazofilov.

Prezentujeme prvé vlastné skúsenosti s liečbou CSU u dvoch komplikovaných prípadov, kde napriek úspešnej defokalizačnej liečbe zlyhali všetky formy liečby chronickej urtikárie tak, že urtikariálne pomfy sa nepretržite tvorili viac ako 5 rokov.

Materiál a metodika

Prezentujeme prvé dve pacientky s chronickou spontánnou urtikáriou (CSU) liečené omalizumabom v našich podmienkach. Nakoľko v obidvoch prípadoch CSU trvala viac ako 5 rokov, za toto obdobie boli postupne obidve pacientky kompletne vyšetrené za účelom pátrania po príčine urtikárie. Z biochemických vyšetrení v obidvoch prípadoch sme zrealizovali krvný obraz diferenciál, sedimentáciu

erytrocytov, sérové hodnoty albumínu, bielkovín, glykémie, kreatinínu, urey, kyseliny močovej, triacylglycerolu, celkového cholesterolu, C-reaktívneho proteínu, reumatoidného faktora, streptolyzínu O, beta-2 mikroglobulínu, imunoglobulínov IgG, A, M, E, mineralogramu, pečenej enzýmov, vrátane laktikodehydrogenázy, celkového aj konjugovaného bilirubínu, pankreatických amyláz, panelu autoimunity ako celkové antinukleárne protilátky – ANA, protilátky proti dvojláčkovej DNA anti-ds DNA, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Sm, protilátky proti hormónom štítnej žľazy (anti-thyreoglobulín, anti-thyreoperoxidáza, cirkulujúce imunokomplexy, inhibitor C-1 esterázy, ako aj p-ANCA, c-ANCA, ako aj parametre coeliakie, collitis ulcerosa a m. Crohn). Okrem toho sme metodikou ELISA vyšetřili protilátky proti *Toxoplasma gondii*, *Toxocara canis*, *Echinococcus sp*, *Yersinia enterocolitica*, ako aj *Chlamydia* a *Mycoplasma pneumoniae*, ale aj sérologické testy na syfilis (VDRL, TPHA), HIV, metodikou PCR tiež Epstein-Barrovej vírus, cytomegalovírus, ako aj c-vírus hepatitídy. Zrealizovalo sa aj parazitologické vyšetřenie stolice opakované 3-krát po sebe vrátane perianálnych zlepor. Pacientkam boli v rámci vylúčenia fokálnej infekcie kultivačne vyšetřené a vykonané stery z tonzíl a orofaryngu, rovnako ako výtery z pošvy a stredný prúd moču. Nález posúdil špecialista otorinolaryngológ, stomatológ, ako aj urológ

a gynekológ. Všetci pacienti absolvovali ultrasonografické vyšetrenie orgánov abdomenu, ako aj RTG vyšetrenie pľúc, gastrofibroskopické vyšetrenie (duodenálna šťava bola vyšetrená aj na lamblie). Zrealizovaná bola aj kolonoskopia. Vyšetreniami sa pátralo aj po možnom nádorovom ochorení.

Výsledky

Väčšina vyšetrení bola u obidvoch pacientok v rámci referenčných hodnôt. Za celé 5-ročné obdobie sledovania pacientok uvádzame chronologicky všetky patologické nálezy aj s ich eradikáciou, nakoľko v niektorých prípadoch sme patologické nálezy dávali do priamej súvislosti so vznikom chronickej urtikárie.

Kazuistika č. 1

64-ročná pacientka s CSU. V roku 1978 bola vykonaná cholecystectomy pre cholelitiázu s následnou purulentnou apendicitídou, po ktorej vznikli zrasty orgánov abdomenu s následnou adheziólýzou peritonea a opakovanými laparoskopiami vyúsťujúce do subileózneho stavu v roku 2000. V roku 2000 pacientka prekonala pyelonefritídu ľavej obličky s ureterolitiázou a laparoskopickým odstránením konkrementu. V roku 2002 na základe dráždivého kašľa bola diagnostikovaná asthma bronchiale liečená kortikosteroidnými sprejmi a antihistaminikami, v roku 2008 s diagnostikovanou refluxnou gastroezofageálnou chorobou s ezofagitídou. Prvé prejavy urtikárie sa objavili v roku 2009 s následnou generalizáciou prejavov po celom tele, sprevádzanou aj urticaria factitia, ako aj Quinckeho edémami, s neznesiteľným pruritom a s následnou izoláciou *Enterobius vermicularis* z perianálnych zlepov s následnou liečbou *Enterobius vermicularis* a jeho negativizáciou. V tomto období bol diagnostikovaný stomatologický fokus (zubný granulom), ako aj amygdalitis palatina atrophica a hyperplázia lympoepitelového tkaniva v klenbe nosohltanu s negatívnou kultiváciou steru z orofaryngu. Pre prítomnosť fokusov v orofaryngeálnej lokalizácii a zvýšených hodnôt ASLO – 419,9 U/ml (norma do 200,0 U/ml) bola pacientka liečená penicilínom v dennej dávke 2,2 g po dobu dvoch mesiacov s následnou negativizáciou ASLO na súčasnú hodnotu 121,5 U/ml. V tomto období mala aj zvýšené hodnoty celkového imunoglobulínu IgE – 268,3 IU/ml (norma do 100,0 IU/ml), ako aj pozitivitu C-reaktívneho proteínu 45,7 mg/l (norma do 5,0 mg/l) a sedimentáciu erytrocytov 18/38. Napriek negatívnym inhalačným a potravinovým alergénom (prick testy – Stallergenes), ako aj negatívnym epikutánnym testom – rutinná sada (Trolab), pacientka udávala alergiu na jód a morské ryby, ako aj polyvalentnú alergiu na lieky. Napriek uvedenej defokizačnej liečbe pretrvával každodenný výsev urtikariálnych pomfov, preto nasledovala trojmesačná liečba desloratadínom v dávke 10 neskôr 15 mg denne v kombinácii s ketotifénom. V dôsledku tejto liečby došlo k ústupu prejavov urtiky, ich ojedinelá každodenná tvorba však pretrvávala. Z uvedených dôvodov bola liečba

antihistaminikami ukončená a nasledovala imunopresívna terapia metylprednisolonom v dávke 0,5 mg/kg hmotnosti denne s výborným liečebným efektom. Pri retrakcii dávky metylprednisolonu však okamžite došlo ku výraznému zhoršeniu kožného nálezu. Liečba metylprednisolom bola ukončená pre novodiagnostikovanú hypertenziu pacientky. V tomto období došlo ku následnému výraznému zhoršeniu urtikárie, ako aj pocitu svrbenia sprevádzajúcich hnačkovitými stolicami s izoláciou *Salmonella typhi* murium. Po hospitalizácii na Klinike infektológie a radikálnej eradikácii *Salmonella* ciprofloxacínom 1,0 g denne po dobu 21 dní, došlo postupne k zmierneniu prejavov urtik. Postupne sa normalizovali všetky zvýšené biochemické parametre vrátane celkových IgE, C-reaktívneho proteínu, sedimentácie erytrocytov, ako aj ASLO. Napriek tomu, ako aj po opakovanej liečbe desloratadínom až do dávky 20 mg denne dochádzalo ku tvorbe veľkého množstva urtikariálnych pomfov s UAZ 7 skóre 38. Po 3-mesačnej liečbe omalizumabom v mesačných dávkach 300 mg i.m. došlo k úplnému ústupu prejavov CSU, ako aj pruritu.

Kazuistika č. 2

37-ročná pacientka bola od 19 rokov veku liečená na kortikodependentnú stredne závažnú asthma bronchiale. Od roku 2009 má každodenný výsev urtikariálnych pomfov sprevádzaných intenzívnym pruritom. Na asociované ochorenia je liečená na autoimunitnú tyreoiditídu, hypertenziu, obezitu s latentným diabetes mellitus, refluxnú ezofagitídu s eradikáciou *Helicobacter pylori* a depresiu. V minulosti bola liečená na toxoplazmózu spiramycínom 3,0 g denne 28 dní, v súčasnosti s vysoko pozitívnym testom avidity *Toxoplasma gondii* až 95 %. V minulosti bola tiež liečená na *Enterobius vermicularis* a defokizovaná extrakciou zubných radixov, ako aj fokusu v orofaryngeálnej lokalizácii s kultivačnou izoláciou *Streptococcus agalactiae*, ako aj vysokej sérovej pozitivity protilátok v triedach IgA ako IgG proti *Yersinia enterocolitica* ciprofloxacínom 1,0 g denne po dobu až 28 dní s následnou negativizáciou nálezu v orofaryngeálnej lokalizácii, ako aj sérologie proti *Yersinia enterocolitica*. Pacientka je polyvalentná alergička s alergiou na inhalačné aj potravinové alergény diagnostikované prick testami (Stallergenes), ako aj polyvalentnú liekovú alergiu. Chronická urtikária bola postupne liečená desloratadínom v dennej dávke 20 mg, cetirizínom, cyklosporínom v dávke 3mg/kg denne. Po 2 mesiacoch liečby pre intoleranciu zo strany gastrointestinálneho traktu, ako aj vzostupu tlaku krvi bola liečba ukončená. Podobne neúspešná bola aj liečba metylprednisolonom v iniciálnej dávke 0,5 mg/kg hmotnosti denne. Pacientka má permanentne vysoké hodnoty celkových IgE pohybujúce sa v rozmedzí 1000 – 2000 IU/ml (norma do 100,0 IU/ml). Pred zahájením liečby omalizumabom v dávke 300 mg i.m. 1-krát mesačne mala UAZ 7 skóre 39. Po trojmesačnej liečbe je UAZ 7 skóre 0 s úplným ústupom pruritu.

Diskusia

Omalizumab svojim účinkom znižuje hladiny cirkulujúcich IgE väzbou na konštantný región (Ce3) IgE molekuly, v dôsledku čoho nedochádza k interakcii voľného IgE s vysoko a nízko afinitnými receptormi (Fc.RI a Fc.RII) [2]. Redukciou hladín voľných IgE omalizumab znižuje reguláciu exprese Fc.RI na bunkách zápalu, ako aj in vivo expresiu Fc.RI na dendritických bunkách, čo ďalej navodzuje redukciu tvorby alergén prezentujúcich T buniek, ako je blokovanie Th2 cesty alergie [3]. Omalizumab teda znižuje uvoľňovanie proinflamačných mediátorov a redukuje alergický zápal, čiastočne znižuje aktiváciu a senzitivitu mastocytov, ako aj eozinofilov a redukuje infiltráciu eozinofilov v miestach zápalu. Napriek svojim účinkom pri liečbe CSU dávka omalizumabu nezávisí od sérovej hodnoty celkových IgE [4], pričom liečebná odpoveď je skorá a nastupuje už po 12 hodinách od aplikácie molekuly. Podáva sa v dávke 300 mg s.c. každé 4 týždne [5], s efektivitou liečby viac ako 83% [6] a až 86% [7].

U našich pacientok mohla byť urtikária navodená infekciou *Enterobius vermicularis*, toxoplazmózou, fokálnou infekciou orofaryngeálnej lokalizácie, v jednom prípade s izoláciou *Streptococcus agalactiae*, resp. stredne zvýšeným ASLO, refluxnou ezofagitídou s pozitivitou *Helicobacter pylori*, *Yersinia* resp. salomonelovou infekciou tráviaceho systému, teda infekciami, ktoré pacientky v priebehu

5 rokov trvania urtikácie prekonali. Vo všetkých prípadoch bol však infekť vyličený bez reaktívacie ochorenia. Obidve pacientky boli alergičky so zvýšenými hodnotami celkových IgE, v jednom prípade s asthma bronchiale, u obidvoch aj s polyvalentnou liekovou, v jednom prípade aj inhalačnou a alimentárnou alergiou. Pred zahájením liečby omalizumabom boli pacientky už bez známeho spúšťacieho mechanizmu urtiky, ako aj s normalizáciou všetkých biochemických parametrov až na zvýšené hodnoty celkových IgE. V obidvoch prípadoch bol liečebný záber omalizumabu vynikajúci s negativizáciou UAZ 7 skóre z 38 resp. 39 na nulu.

Ďalší vývoj ochorenia budeme sledovať.

Záver

Na dvoch kazuistikách komplikovaných prípadov chronickej urtikárie s viac ako 5-ročným trvaním a s dennými výsevmi urtík, kde klasická liečba zlyhala, prezentujeme vynikajúci liečebný záber omalizumabu. Omalizumab teda znamená veľkú nádej pre pacientov s CSU, významne im zlepšuje kvalitu života a vracia ich do plnohodnotnej existencie a spoločenského uplatnenia. Otázkou bude ešte dĺžka liečby CSU omalizumabom. V prípade dvoch prezentovaných kazuistických prípadov sa nám zdá, že liečba omalizumabom u týchto pacientok bude celoživotná.

Literatúra

1. Carillo, D.C., Borges, M.S., Garcia, E., Egea, E., Serrano, C.D.: Omalizumab vs. Placebo in the management of chronic idiopathic urticaria: a systemic review. *World Allergy Organization Journal* 2014; 7: 72.
2. Licari, A., Marseglia, A., Caimmi, S., Castagnoli, R., Foidelli, T., Barberi, S., Marseglia, G.L.: Omalizumab in children. *Pediatr Drugs* 2014; DOI 10.1007/s40272-014-0107-z.
3. Zuberbier, T., Maurer, M.: Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11(2): 171 – 180.
4. Song, Ch.H., Stern, S., Giruparajah, M., Berlin, N., Sussman, G.L.: Long-term efficacy of fixed-dose omalizumab for patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 113 – 117.
5. McCormack, P.L.: Omalizumab: a review of its use in patients with chronic spontaneous urticaria. *Drugs* 2014; 74: 1693 – 1699.
6. Metz, M., Ohanyan, T., Church, M.K., Maurer, M.: Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *J Dermatol Science* 2014; 73: 57 – 62.
7. Rottem, M., Segal, R., Kivity, S., Shamshines, L., Graif, Y., Shalit, M., Kessel, A., Panasoff, J., Cohen, S., Toubi, E., Agmon-Levin, N.: Omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: the Israeli experience. *IMAJ* 2014; 16: 487 – 490.