

Účinnosť omalizumabu v liečbe chronickej spontánnej urtikárie s prejavmi angioedému

The Effect of Omalizumab in the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Manifestations of Angioedema

Nemilová, Š.

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

korešpondencia: nemilovas@gmail.com

Súhrn

Chronická spontánna urtikária (ďalej CSU) je pomerne často sa vyskytujúca dermatóza trvajúca 6 týždňov a viac, charakterizovaná tvorbou svrbivých, prchavých pupencov angioedému, alebo obomi hojacich sa *ad integrum*. Prítomnosť angioedému ako jedného z príznakov CSU môžeme vidieť až u 30 % pacientov a jeho prítomnosť potvrdzuje horší priebeh ochorenia. Autorka prezentuje liečbu pacienta s CSU s prejavmi angioedému omalizumabom a jeho pozitívnym efektom.

Kľúčové slová: chronická spontánna urtikária, angioedém, omalizumab

Abstract

Chronic spontaneous urticaria (CSU) is relatively frequent dermatosis lasting at least 6 weeks. It is characterized by the formation of itchy and volatile hives and/or angioedema, both healing *ad integrum*. The presence of angioedema as one of the symptoms of CSU is present in up to 30% of patients and its presence confirms worse outcome of the disease. The author presents a case report with positive effect of omalizumab in the treatment of CSU patient with the symptoms of angioedema.

Key words: chronic spontaneous urticaria, angioedema, omalizumab

Úvod

Urtikária je jedna z najčastejšie sa vyskytujúcich dermatóz prejavujúca sa prchavými pupencami a/alebo angioedémom. Urtikariálny výsyp je sprevádzaný intenzívnym pruritom. Chronická urtikária má významný negatívny dopad na fyzické fungovanie a psychické zdravie pacienta. Patrí medzi 20 najčastejších kožných ochorení. Výsev urtikárie pripomína typickú reakciu po kontakte so žihľavou (*urtica dioica*). Diagnostikovať samotnú urtikáriu vo väčšine prípadov nie je zložitá a podľa anamnézy a typického klinického obrazu možno dospieť pomerne rýchlo k správnej diagnóze. Pri dlhotrvajúcom ochorení, kedy prechádza do chronicity a nezaberá na klasickú antihistamínovú liečbu, musíme pátrať po možnom etiopatogenetickom faktore na základe laboratórnych, fyzikálnych, zobrazovacích metód a v neposlednom rade podrobnou anamnézou pacienta, aby sme dospeli k správnej diagnóze a na základe nej pacienta správne liečili a dosiahli kompletnú remisiu prejavov urtikárie.

Etiológia a patogenéza

Spoločným znakom väčšiny urtikárií je aktivácia a degranulácia mastocytov. Degranuláciou mastocytov dochádza k uvoľneniu v nich obsiahnutých vazoaktívnych

látok – histamínu, prostaglandínu D₂, leukotriénov C₄ a B₄, proteoglykánov – heparínu, chondroitínsulfátu E, hyaluronanu, interleukínov – IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, TNF-alfa, faktor stimulujúci granulocyto-makrofágové kolónie, proteolytické enzýmy – tryptázy, chymázy, karboxyperoxidázy, katepsín [1] Tieto látky sú zodpovedné za vazodilatáciu, zvýšenie permeability cievnej steny a extravazáciu plazmy ako aj prílev buniek do urtikariálnych lézií [2]. Degranulácia môže byť vyvolaná rôznymi mechanizmami. Najčastejšie ide o anafylaktický typ reakcie sprostredkovaný stykom alergénu s IgE, ďalej o reakciu z aktivácie komplementu, z prítomnosti autoimunitných protilátok proti IgE alebo proti vysoko afinitnému receptoru IgE (Fc ϵ RI alfa), mastocytov, či bazofilov, či látok pôsobiacich priamo na mastocyty ako histamínové liberátory (rádiokontrastné látky, potraviny, bakteriálne toxíny, uštipnutie hmyzom, žľčové kyseliny, morfin, kodeín a pod. [3]. Mastocyty po degranulácii nezanikajú, ale sú nejaký čas (hodiny, dni) refraktérne voči ďalšej stimulácii, čo vysvetľuje skutočnosť, že na tom istom mieste po odznení urtiky nejaký čas nevznikajú nové prejavy – refraktérna fáza [4].

Charakteristické črty prejavov urtikárie - urtik a angioedému

Urtika má tri typické črty:

1. je charakterizovaná centrálnym opuchom rôznej veľkosti, takmer vždy obklopená reflexným erytémom;
2. je spojená so svrbením a niekedy pocitom pálenia;
3. má prchavý charakter, vzhľad kože sa normalizuje *ad integrum* na danom mieste do 24 hodín, niekedy morfy ustupujú aj skôr.

Angioedém je charakterizovaný:

1. náhlym výrazným začervenaním, alebo opuchom farby kože v nižšej derme a podkoží, často aj pod mukóznymi membránami;
2. je spojený skôr s bolesťou než svrbením a často zmenami aj pod mukóznymi membránami. Ústup je pomalší než v prípade urtiky, spravidla mizne do 72 hodín [5].

Úloha hormónov pri chronickej urtikárii

Aktivita chronickej urtikárie bola často spájaná so zmenami koncentrácie pohlavných hormónov, ako napríklad s ich cyklickými zmenami u chorých žien. Pozoruhodné je zistenie, že chronická urtikária sa u žien vyskytuje približne dvakrát častejšie než u mužov. Nedávno sa ukázalo, že dehydroepiandrosterón (DHEA) a jeho sulfátová zložka dehydroepiandrosterón sulfát (DHEA S) sú zaujímavé u pacientov s chronickou urtikáriou. DHEA a DHEA S sú hlavnými androgénmi, ktoré secernujú nadobličky človeka, a uvádza sa, že môžu hrať úlohu pri sprostredkovaní zápalovej odpovedi [6]. Pozoruhodné je, že u pacientov s chronickou urtikáriou sa preukázalo generalizované zníženie sekrécie cytokínov Th1 aj Th2. Štúdie, ktoré sa zaoberali účinkom DHEA na tvorbu cytokínov Th1 a Th2, si však vzájomne odporujú [7]. Preukázali, že u pacientov s chronickou urtikáriou bola koncentrácia DHEA S v periférnej krvi v porovnaní so zdravými kontrolnými jedincami významne nižšia. K dispozícii sú niektoré údaje, ktoré poukazujú, že pokles DHEA S môže u chronickej urtikárie vznikáť v dôsledku chronickeho stresu.

Klinický obraz urtikárie

Primárnym prejavom urtikárie sú silne svrbivé edematózne, ploché, ostro ohraničené elevované prejavy - pomfy, ktoré sa vysievajú rýchlo a miznú bez prejavov do 24 hodín, zatiaľ čo sa môžu tvoriť nové [8]. Pupence sú spravidla ružové, ostro ohraničené papuly ružovočervenej farby (*urticaria rubra*), niekedy môžu mať belavú farbu následkom stlačenia povrchových ciev edémom v kóriu (*urticaria porcellanea*). Často býva v okolí urtikie erytém z reflexnej vazodilatácie – axónový reflex. Veľkosť pomfov kolíše od drobných mikropapuliek až po rozsiahle plochy (*urticaria gigantea, geographica*). Výrazná exsudácia a trenie môže viesť až k vzniku pľuzgierov (*urticaria*

vesiculosa, bullosa), prípadne aj s prímiesou krvi (*urticaria hemorrhagica*), niekedy majú tvar krúžku (*urticaria annularis*). Jednotlivé urtiky môžu splývať. Subjektívnym prejavom ochorenia je svrbenie, niekedy až pálenie, či pichanie. Pruritus je najintenzívnejší pri vzniku prejavov, neskôr je miernejší. Svrbenie sa zvyčajne večer so zvyšujúcim sa vagotonicným stavom. Charakteristickým znakom je, že na koži nikdy nevznikajú stopy po škriabaní, s výnimkou urtikárii sprevádzajúcich neoplazmy (napr. hemoblastózy) [9]. Niekedy dochádza k postihnutiu slizníc sprevádzaným sťaženým dýchaním, chraptom, hnačkou, môžu byť prítomné opuchy kĺbov, teplota, celková nevoľnosť, nauzea až anafylaktický šok. Približne v 30 % prípadov je súčasne prítomný angioedém. V miestach s redším podkožným tkanivom (okolie očí, pery, vonkajšie genitálie) a na slizniciach sa tvoria buď izolovane, alebo v kombinácii s výsevom urtik výrazné nesvrbiace opuchy. Opuch slizníc postihuje najmä jazyk, hrtan a hltan, čo ohrozuje chorého zadusením. Na tento životu nebezpečný stav upozorňuje zachrípnutie pacienta [10]. Angioedém môže postihnúť aj submukózu v gastrointestinálnom trakte, kedy sa prejavuje ako bolesť rôznej intenzity, vznikajú hnačky až ileus.

Liekom prvej voľby symptomatickej terapie žihľavky sú antihistaminiká. Používajú sa v tejto indikácii už od 50-tych rokov minulého storočia, ale aj v tejto oblasti sú niektoré nové aspekty. Z farmakologického hľadiska nie je správne naďalej označovať tieto liečivá ako antagonistov histamínových H1- receptorov. Mechanizmus ich pôsobenia je inverzný agonizmus – stabilizujú inaktívnu konformáciu H1- receptorov a posúvajú tak rovnováhu v prospech inaktívneho stavu, väzba histamínu na receptor nie je potom nasledovaná zodpovedajúcou reakciou cieľového orgánu [11]. Najstaršia prvá generácia antihistaminík má však výrazné anticholinergné a sedatívne účinky na centrálny nervový systém, ktoré trvajú viac ako 12 hodín, zatiaľ čo antipruritický účinok trvá len 4 – 6 hodín. Okrem toho môže prvá generácia antihistaminík interferovať s REM fázou spánku a vplývať tak na učenie a výkonnosť [12]. Dnes sa neodporúča používať prvogeneračné antihistaminiká v rutinnom manažmente chronickej urtikárie a ako liek voľby sa odporúčajú druhogeneračné antihistaminiká, ktoré nielenže nemajú sedatívne vedľajšie účinky, ale majú aj vyššiu účinnosť a trvanie účinku. Pokrok z hľadiska liekovej bezpečnosti zaznamenal vývoj nových moderných antihistaminík druhej generácie – cetirizínu, loratadínu, fexofenadínu, z ktorých niektoré sú úplne nesesatívne metabolity skorších sedatívnych antihistaminík. Medzi moderné antihistaminiká 2. generácie ďalej patria acrivastín, azelastín, bepotasín, bilastín, desloratadín - aktívny metabolitloratadín, ebastín, epinastín, levocetirizín, mequitazín, mizolastín, olopatadín, rupatadín. Len sedem z nich bolo testovaných pri urtikárii (cetirizín, desloratadín, fexofenadín, levocetirizín, loratadín, rupatadín, bilastín) [13]. Dnes moderné druhogeneračné antihistaminiká je možné považovať za lieky prvej línie symptomatickej liečby urtikárie. V prvej línii liečby urtikárie preto využívame moderné druhogeneračné antihistaminiká. Nepodávajú sa podľa potreby, ale kontinuálne. U pacientov, ktorí neprofitujú zo štandardnej dávky antihistaminík,

zvyšujeme dávku nesedatívnych antihistaminík až na štvornásobok. Ak príznaky pretrvávajú po jednom až štyroch týždňoch, pristupujeme k tretej línii liečby urtikárie, čo predstavuje terapia omalizumabom [14].

Schéma liečby CSU

1.línia liečby	Moderné druhogeneračné antihistaminiká
2.línia liečby	4-násobná dávka druhogeneračného antihistaminika
3.línia liečby	Pridať omalizumab

Pozn.: Ak došlo k exacerbácii, krátkodobu (max. 10 dní) sa môžu indikovať kortikosteroidy [14].

Kazuistický prípad pacienta s chronickou spontánnou urtikáriou aj s prejavmi angioedému

V októbri roku 2018 sa na našu kliniku dostavil 70-ročný pacient, ktorý bol odoslaný na hospitalizáciu spádovým ambulatným dermatológom s diagnózou chronická spontánnu urtikária s prítomným angioedémom. Prvé prejavy urtikárie a recidivujúcich prejavov angioedému udával od mája 2017. Na základe anamnézy a preštudovania zdravotnej dokumentácie sme zistili, že sa jedná o pacienta s duplicitným nádorovým ochorením – acinárny adenokarcinóm prostaty (diagnostikovaný v 11/2017) a *renal cell carcinoma* (diagnostikovaný v 5/2018). V objektívnom náleze v deň prijatia pacienta popisujeme symetrický opuch horných mihalníc, edém hornej pery, generalizované urtikariálne prejavy, obrovské, splyývajúce do veľkých geografických plôch predilekčne na stehnách sprevádzané intenzívnym pruritom. Pacient mal okrem základného kožného ochorenia prítomné prejavy vitiliga na dorzách rúk.

Anamnéza pacienta:

Rodinná anamnéza – bez pozoruhodností.

Osobná anamnéza – v sledovaní onkológa, v terapii triptoreliom 11,25 mg i.m. každé tri mesiace, v sledovaní hematológa z dôvodu anémie z nedostatku vitamínu B12 na substitučnej liečbe, arteriálna hypertenzia v liečbe.

Lieková anamnéza – triptorelín 11,25 mg i.m. á 3 mesiace, vit. B 12, desloratdín 5 mg 2x1 tbl. p.o., telmisartan 80 mg denne.

Alergická anamnéza – negatívna.

Sociálna a pracovná anamnéza – dôchodca, sociálne podmienky vyhovujúce.

V čase prijatia mal pacient za sebou mesačnú, kontinuálnu, dennú liečbu 4-násobnou dávkou antihistaminikami, ktorá však nebola ani čiastočne efektívna. Počas hospitalizácie pre prítomné prejavy angioedému a generalizáciu urtikariálnych prejavov sprevádzanú intenzívnym až neznesiteľným pruritom sme podávali kortikosteroidy v bolusoch – hydrokortizón denne 200 mg i.m. celkovo 5 dní po sebe, na noc bol pridaný bisulepín i.m. Pri uvedenom terapeutickom postupe sme zaznamenali zaujímavý jav. U pacienta nedošlo ani len k zmierneniu urtikariálnych prejavov, ani

k regresii prejavov angioedému. Pacient počas hospitalizácie absolvoval škálu vyšetrení: defokizačné ORL bez nálezu patológie, výter z tonzíl negatívny, stomatologické vyšetrenie negatívne, kolonoskopické vyšetrenie poukázalo na prítomnosť prianálnaj leukoplakie, v.s. vzniknutej postradiačne. Gastrofibroskopické vyšetrenie so záverom: chronická atrofická gastritída tela žalúdka. V laboratórnom obraze pri vyšetrení krvného obrazu, mineralogramu, imunoglobulínov v triede IgM, G, A, pri vyšetrení diamnooxidázy, celkových IgE, hormónov a protilátok proti štítnej žľaze sme nezaznamenali žiadnu odchýlku. Moč kultivačne, stolica na antigén *helicobacter pylori* a parazity bola negatívna. Zo zobrazovacích vyšetřovacích metód (RTG vyšetřenie hrudníka a USG vyšetřenia abdomenu) sme taktiež nedokázali žiadnu patologickú odchýlku. Urtikária aktivity – skóre (UAS7) zaznamenávané počas hospitalizácie dosiahlo najvyššiu možnú hodnotu a to 42 + denné prejavy angioedému. Diagnosticky bolo ochorenie uzavreté ako chronická spontánnu urtikária v.s. paraneoplastická etiológia pri duplicitnom nádorovom ochorení. Otázka znela, aké sú terapeutické možnosti, keďže liečba antihistaminikami ani kortikoterapia počas celého obdobia trvania ochorenia nebola efektívna. Rozhodli sme sa pre požiadanie príslušnej zdravotnej poisťovne o možnosť terapie omalizumabom. V novembri 2018 sme súhlas obdržali a pacientovi dňa 21.11.2019 bola podaná prvýkrát biologická liečba omalizumabom v štandardnej dávke 2x150 mg omalizumabu s.c. Terapeuticky sme ponechali desloratadín v dávke 2x5 mg denne. Po mesiaci sa pacient dostavil na kontrolu na druhé podanie omlizumabu, kedy nám povedal, že po prvom podaní biologika došlo k úplnej regresii prejavov angioedému, no len k čiastočnej regresii prejavov urtikárie. Dňa 19.12.2018 bol podaný omalizumab druhýkrát, v januári 2019 tretíkrát. Pacient sa dostavil na kontrolu s vypísanou kontrolnou UAS7 škálou, ktorá nadobudla hodnotu 9, bez prejavov angioedému, a teda došlo k podstatnej regresii urtik. Vo februári sme v terapii pokračovali ďalej, kedy nám pacient oznámil, že od podania omalizumabu v januári nemal žiadne urtikariálne prejavy a žiadne prejavy angioedému, nadobudol silu, energiu, kvalitný spánok a významne sa zmenila celkovo kvalita života pacienta. Do dnešného dňa pretrváva plný efekt liečby. Vzhľadom na závažnosť ochorenia sme žiadali zdravotnú poisťovňu o možnosť kontinuálneho podávania liečby, čo napokon zdravotná poisťovňa schválila.

Záver

Uvedeným kazuistickým prípadom poukazujeme, že k liečbe omalizumabom v prípade chronickej spontánnej urtikárie s prítomným angioedémom sa netreba obávať a je vhodné pristúpiť k nej aj u pacientov s onkologickou anamnézou. Omalizumab považujeme na základe vlastných skúseností na odliečených pacientoch s CSU za liek s vynikajúcim terapeutickým efektom a s veľmi priaznivým bezpečnostným profilom.

Chceme povzbudiť kolegov lekárov k tomu, aby liečba bola vhodnému pacientovi umožnená čo najskôr a zlepšila tak v krátkom čase kvalitu jeho života a rovnako aj spokojnosť lekára s výsledkom liečby.

Literatúra

1. Štork J, et al. Dermatovenerologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2008, 131.
2. Haas, Schadendorf, Henz BM. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reaction. *Int.ArchAllergyImmunol* 1998, 210-214.
3. Štork J, et al. Dermatovenerologie. 1. vydání. Praha: Galén, 2008, 131.
4. Hein R. Chronicurticaria: impactofallergic inflammation. *Allergy* 2002; 57, Suppl. 75: 19-24.
5. Liečba dermatovenerologických ochorení, Ročník 2, 01/2014, 23.
6. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z., Rogala B. 2006. Sérová koncentrácia dehydroepiandrosterónsulfátu u pacientiek s chronickou idiopatickou urtikáriou. *Journal of Dermatological Science* 41: 80–81, 141–145.
7. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z., Rogala B. 2006. Sérová koncentrácia dehydroepiandrosterónsulfátu u pacientiek s chronickou idiopatickou urtikáriou. *Journal of Dermatological Science* 41: 80–81, 141–145.
8. Štork J, et al. Dermatovenerologie. 1. vydání. Praha: Galén, 2008, 132.
9. Buchvald J, Buchvald D. Dermatovenerológia, SAP, Bratislava 2002.
10. Štork J, et al. Dermatovenerologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2008 2008, 133.
11. Leurs R, Church MK, Tagliabata. MH1-antihistamíny: inverzný agonizmus, protizápalové účinky a srdcové účinky. *ClinExpAllergy* 32: 489-498.
12. Church, Maurer, Simons, Bindslev-Jensen, van Cauwenberge, Bousquet, et al. 2010, p. 459-466.
13. Kubo, Senda, Ohsumi, Sakamoto, Matsumoto, Tashiro, et al. Brain histamine H1 receptor occupancyofloratadine; 2011, 133-139.
14. Zuberbier T, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 júl; 73(7):1393-1414.

*Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Novartis Slovakia s.r.o.
(SK1910742856)*