

## Újdonságok a krónikus urticaria területén\*

### New aspects in the field of chronic urticaria

SZEGEDI ANDREA DR.

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika,  
Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A krónikus urticaria területén jelentős változások figyelhetők meg mind a betegség klasszifikációját, mind a differenciál diagnosztikáját, betegség aktivitási indexét és terápiáját tekintve. A két legfőbb kategória a krónikus urticaria csoporton belül a krónikus spontán urticaria és a krónikus indukálható urticaria alcsoportok. A differenciál diagnosztikában a bradykinin mediált angioedémákat, az autoinflammatorikus betegségeket és az urticaria vasculitist kell elkülöníteni. Javasolt alkalmazni az Urticaria Aktivitási Skálát, mint a betegség aktivitását jelző indexet. A terápia során újdonságot jelent az omalizumab alkalmazása, melyet olyan krónikus spontán urticariás betegeknel (12 éves és idősebb) alkalmazhatunk, akik nem reagálnak megfelelően a H1 antihisztamin kezelésre.

#### Kulcsszavak:

krónikus urticaria - klasszifikáció -  
omalizumab

#### SUMMARY

There are significant developments in the field of chronic urticaria, involving the classification, the differential diagnosis, disease activity scores and also therapy. The two main categories in the group of chronic urticaria are the chronic spontaneous urticaria subgroup and the chronic inducible urticaria subgroup. Differential diagnosis should include bradykinin related angioedema, autoinflammatory disorders and urticaria vasculitis. It is suggested to use the Urticaria Activity Score, as a new method for determining disease activity. The administration of omalizumab is a new treatment possibility in those chronic spontaneous urticaria patients, who did not respond to antihistamines.

#### Key words:

chronic urticaria - classification -  
omalizumab

#### Az urticaria jelentősége

Az urticaria egy olyan betegség, melyet a bőrön hirtelen kialakuló csalánkiütések (urticák) jellemeznek, gyakran, de nem mindig társuló angioedemával. Az urticaria klasszifikációja a tünetek időbeni fennállása, frekvenciája és a kiváltó okok szerint történik (1. ábra). Alapvetően akut és krónikus urticaria betegséget különítünk el, az utóbbiról akkor beszélünk, ha a csalánkiütések több mint 6 héten keresztül (gyakran hónapokig, évekig) állnak fenn. Az urticaria igen gyakori körkép, az akut urticaria prevalenciája 20%, a krónikus formáé 0,5-1% (1). Az akut urticaria súlyos formája szisztémás anaphylaxiás shockhoz és a gége területére lokalizálódó angioedémához vezethet, így életet veszélyeztető sürgősségi állapot. Ugyanakkor a krónikus urticaria nagymértékben csökkenti az életminőséget, munkahelyi és iskolai teljesítményt, bizonyos felmérések szerint a betegek egészségi állapotromlása hasonló a coronaria betegségben szenvedő bete-

gekéhez. Mindkét betegség magas direkt és indirekt egészségügyi kiadással jár, így hatékony kezelés felállítását teszi szükségessé. Az utóbbi évek kutatásainak eredményeként jelentősen változott a krónikus urticaria klasszifikációja, a javasolt diagnosztikai és differenciál diagnosztikai lépései, a betegség aktivitásának mérő módszere és terápiás lehetőségeink is szélesedtek (2, 3).

#### A krónikus urticaria klasszifikációja

A krónikus urticaria csoporton belül az új európai beosztások alapján elkülönítettünk krónikus spontán urticariát és krónikus indukálható urticariát (1. ábra). A krónikus spontán urticaria hátterében autoimmun reakció, krónikus gócfertőzés, krónikus gyulladás vagy pseudoallergiás reakció (gyógyszerek, élelmiszerek) állhat, míg az indukálható krónikus urticaria kiváltó okai legtöbbször a bőrrel érintkező fizikai ingerek (hideg, meleg, dörzsölés, nyomás, napfény, rezgés, víz, bőrhőmérséklet emelkedés). A pseudoallergiás reakció azt jelenti, hogy klinikai képében a bőrtünet vagy szisztémás tünet hasonlít a való-

\* Szponzorált közlemény

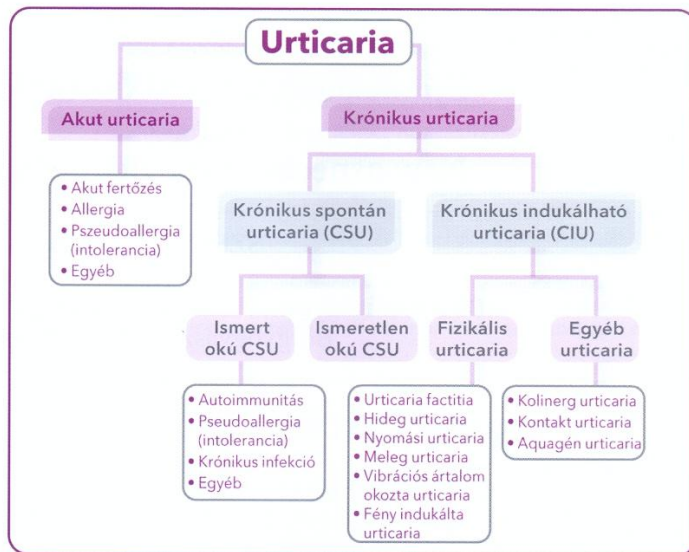
Levelező szerző: Dr. Szegedi Andrea  
e-mail: aszegedi@med.unideb.hu

di IgE mediált allergiához, de jelenlegi tudásunk szerint valós allergiás szenzitivizációt nem tudunk kimutatni a háttérben, negatívak a bőrtesztek és a laborvizsgálatok, valamint nem is mindig hisztamin, hanem egyéb mediátorok (leukotriének stb.) okozzák. Típusos példa erre a nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek okozta csalánkiütés, mely ugyan lehet ritkán valódi IgE mediált allergiás reakció, de általában pszeudoallergia okozza a tüneteket. Pszeudoallergiát élelmiszerek is okozhatnak, hiszen számos élelmiszer tartalmaz pszeudoallergéneket, megfelelő diétával ezek fogyasztását le lehet csökkenteni. Az utóbbi 30 évben számos klinikai megfigyelés és kísérletes adat bizonyította, hogy a krónikus urticaria csoportban elkülöníthető egy új alcsoport, az autoimmun urticaria csoport, ahol az IgE molekula vagy az IgE kötő receptor ellen termel a beteg autoantitesteket, és ezek kötődve a hízósejtek felszínéhez, aktiválják a sejteket, és rendszeres hisztamin felszabadulás révén krónikus csalánkiütések és angioedema kialakulását eredményezik (4, 5).

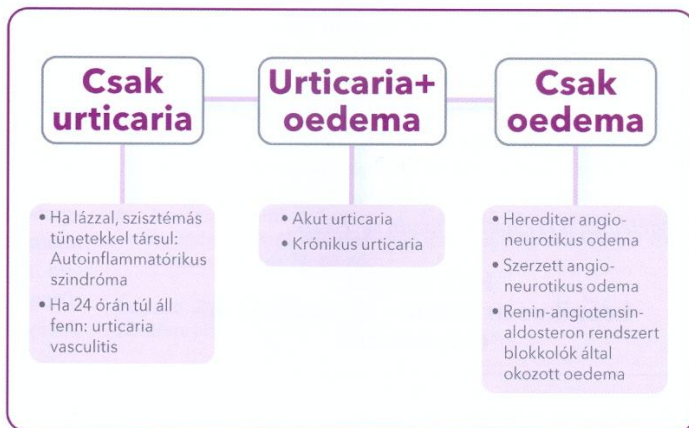
#### A krónikus urticaria diagnosztikai és differenciál diagnosztikai lépései

Azoknál a betegeknél, akiknél csak angioedema a panasz és nincsenek csalánkiütések, elsősorban nem urticaria betegségre kell gondolnunk, hanem hereditár vagy szerzett angioneurotikus oedemára, illetve ha mindig lázzal, ízületi panaszokkal és szisztémás tünetekkel is jár az urticák megjelenése, akkor a ritka autoinflammatorikus szindrómákat is fel kell vetni a differenciál diagnosztikában. Ezen betegeknél ugyanakkor nem jellemző az angioedema kialakulása, csak urticariás bőrtünetek vannak. Ugyancsak hiányzik az oedema megjelenése az urticaria vasculitisben szenvedő betegeknél, itt jellemző, hogy a bőrtünetek 24 óránál tovább állnak fenn, rendszerint nem nyomtalanul múlnak el és gyakran égő érzést okoznak (2, 3). Biopsziás mintavétel és szövettani vizsgálat eredményez végső diagnózist (2. ábra).

A krónikus urticariás betegnél első lépésként legfontosabb a részletes, mindenre kiterjedő kórtörténet felvétele. Az indukálható urticariákat megfelelő fizikális tesztekkel vizsgáljuk, javasolt ezeket minél előbb elvégezni, mivel olcsó tesztek és könnyen kivitelezhetőek. Az indukálható krónikus urticaria kizárása után krónikus spontán urticaria esetén gyulladásgátló vagy gőc jelenlétét laboratóriumi módszerekkel (CRP, We, AST, vérkép) és az anamnézis alapján felmerülő célszerűen elvégzett gőckutatással igyekszünk bizonyítani. A pszeudoallergia gyakori oka, mint már korábban láthattuk, a nem szteroid gyulladásgátlók és közöttük az aspirin szedése. Ezeket feltétlenül le kell váltani krónikus urticaria esetén, más módszerünk



1. ábra  
Az urticariák beosztása



2. ábra  
Az urticaria differenciál-diagnosztikája

ugyanis nem létezik a szerepük bizonyítására, mint hogy elhagyásuk után a tünetek megszűnnek. Élelmiszer szerepének tisztázására diétákat alkalmazhatunk. Az autoimmun urticaria gyanúja esetén sajátserum bőrtesztet, speciális laboratóriumi tesztet (CD63 bazofil aktivációs teszt) és gyakran pajzsmirigy funkcionális és antitest vizsgálatot végzünk. A legújabb európai javaslatok azonban a fenti vizsgálatok elvégzését nem tartják feltétlenül szükségesnek minden betegnél, csak ahol az anamnézis és a vérkép, CRP alapján gyanú merül fel valamely etiológiai tényező fennállására (2, 3).

#### A krónikus urticaria aktivitásának javasolt mérő módszere

A krónikus urticaria aktivitásának követésére az Urticaria Aktivitási Skálát (UAS, Urticaria Activity Score) javasolja az irodalom, melyet naponta vagy egy hétre vonatkoztatottan is lehet vizsgálni, ilyenkor UAS7 jelöl-

	érték	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	5. nap	6. nap	7. nap
Csalánkiütések száma	nincs	0	0	0	0	0	0	0
	kevesebb, mint 20	1	1	1	1	1	1	1
	20 és 50 között	2	2	2	2	2	2	2
	több, mint 50	3	3	3	3	3	3	3
Viszketés intenzitása	nincs	0	0	0	0	0	0	0
	enyhe	1	1	1	1	1	1	1
	középsúlyos	2	2	2	2	2	2	2
Tapasztalt-e angiodémát?	igen							
	nem							
Pontszám naponta								
								<b>Összpontszám</b>

3. ábra

Heti urticaria aktivitási skála (UAS7)

lést alkalmazunk. A beteg hét napon keresztül értékeli az urticák számát, valamint a viszketést. Mindkét panaszhoz a súlyosság függvényében egy pontszám rendelhető 0-3 között. Az aktivitást a hét nap pontszámainak összege adja meg, naponta maximálisan 6, hetente 42 lehet (3. ábra).

### Új terápiás lehetőség a krónikus urticariában

A krónikus urticaria kezelése során célunk minden esetben a teljes tünetmentesség elérése. Indukálható krónikus urticaria esetén fontos szempont a kiváltó stimulus kerülése, például hideg okozta urticariában a hideg szél kerülése, napfény okozta urticaria esetén fényvédő és UV-A szűrővel rendelkező izzó használata. Krónikus spontán urticariában fertőzések, gyulladások oki szerepe esetén ezeket szanálni kell. Amennyiben pszeudoallergiás reakciót gyanítunk kiváltó okként, a tünetmentesség eléréséhez az adott gyógyszert leállítjuk. Élelmiszer okozta pszeudoallergia esetén megfelelő diéta szükséges, mely hatását sokszor csak 3 hét után fejti ki, és annak fenntartásához a diéta tartására 3-6 hónapig is szükség lehet.

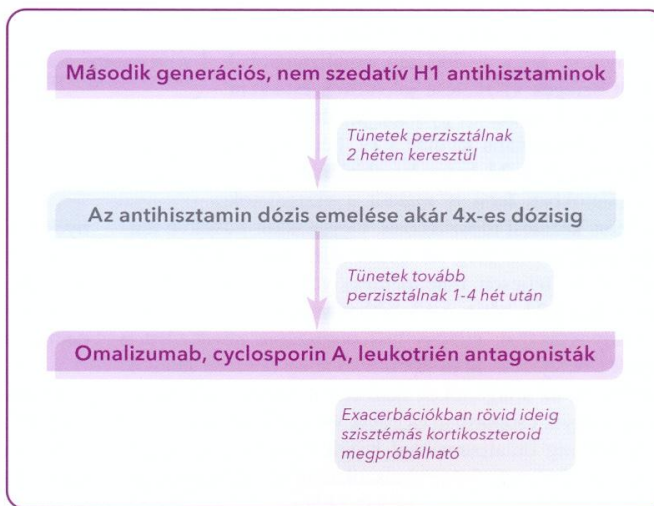
Az oki terápia mellett, vagy ennek hiányában is minden krónikus urticariás betegnél fontos a tüneti kezelés. A krónikus urticaria kezelésének javasolt lépéseit 2014-ben egy európai ajánlás rögzítette (EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO-irányelvek), mely alapját képezi a jelenleg a Bőrgyógyászati Szakmai Kollégium irányításával készülő hazai ajánlásnak (3). Az európai ajánlást a 4. ábra mutatja. A legjelentősebb a hízósejt mediátorok hatásainak csökkentését célzó tüneti kezelés, ezért a H1-antihisztaminok alapvető fontosságúak az urticaria kezelésében. A krónikus urticariás betegek kb. 50%-a azonban nem reagál megfelelően a második generációs antihisztaminok szokásos, törzskönyvezett adagjára. Több tanulmány is beszámol a szokásos adag 2x, 3x vagy akár 4x-es dózisának hatékony alkalmazásáról krónikus urticariás betegeken, így az európai ajánlások második vonalbeli kezelésként ezt ajánlják. A betegek kb. 30%-a azonban az antihisztaminok jóváhagyott adag-

jának négyszeresére sem reagál, ilyenkor a harmadik vonalbeli terápiákat kell alkalmazni. Ide tartoznak az anti-IgE (omalizumab) kezelés, melyet 2014-ben az Európai Gyógyszerügyi Hatóság engedélyezett krónikus urticariában, a cyclosporin A és a leukotrién antagonisták készítmények (ez utóbbi két készítmény nincs törzskönyvezve krónikus urticariában). További terápiás lehetőség a kortikoszteroidok szisztémás alkalmazása, melyeknek rövid ideig tartó használata krónikus urticaria akut fellángolása esetén jön szóba, azonban sajnos megfelelően kontrollált vizsgálatok a szteroidok alkalmazásáról sem állnak rendelkezésre.

### Az omalizumabbal végzett klinikai vizsgálatok krónikus spontán urticariában

Az omalizumab egy humanizált monoklonális antitest, amely szelektíven kötődik a humán immunglobulin E-hez (IgE). Az omalizumab a keringő IgE-hez kötődve megakadályozza az IgE kötődését a hízósejteken és basophil sejteken található nagy affinitású IgE kötő receptorhoz (FcεRI). Rövid időn belül (órák) csökkenti a keringő, szabad IgE mennyiségét, így csökken a gyulladásos mediátorok kibocsátása a sejtekből, majd hosszabb idő alatt (hetek) a szabad IgE csökkenésének hatására létrejön az FcεRI pozitív sejtek felszínén a nagy affinitású receptorok számának csökkenése is (6, 7).

A krónikus spontán urticaria kezelésére használt omalizumab klinikai hatásosságát 4 placebo kontroll vizsgálatból származó bizonyíték támasztja alá. A dóziskereső II. fázisú MYSTIQUE vizsgálat (8), és három III. fázisú vizsgálat, az ASTERIA I. (9), az ASTERIA II. (10) és a GLACIAL (11). Ezeket kiegészíti egy ötödik vizsgálat: az X-CUISITE (11). A három III. fázisú vizsgálat-



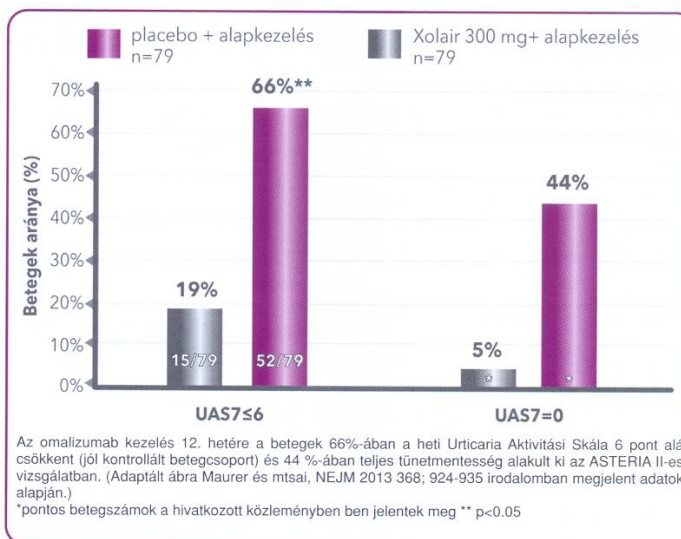
4. ábra

A krónikus urticaria terápiás algoritmus az EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO-irányelvek szerint

ban, az ASTERIA I, II és GLACIAL vizsgálatokban az omalizumab biztonságosságát és hatásosságát vizsgálták olyan betegekben, akik tünete fennálltak a H1 antihisztamin kezelés vagy más, a mindennapi gyakorlatban alkalmazott kombinációs kezelés ellenére (13). Az ASTERIA I illetve II vizsgálat elsődleges célkitűzése az omalizumab placebohoz viszonyított hatásosságának értékelése volt olyan, krónikus spontán urticariában szenvedő betegeknek, akiknél fennálltak a tünetek egyidejűleg szedett nem szedatív H1 antihisztamin kezelés ellenére. A GLACIAL vizsgálatban ezzel szemben az omalizumab placebohoz viszonyított biztonságosságának értékelése volt a célkitűzés kezelésre nem reagáló betegeknek, akik egyidejűleg más kezelésben is részesültek, beleértve az emelt adagú (a jóváhagyott adag legfeljebb négyszerese) H1-antihisztaminokat, H2-blokkolókat és/vagy leukotrién receptor-antagonistákat. A GLACIAL vizsgálatban másodlagos végpontként az omalizumab hatásosságát is vizsgálták.

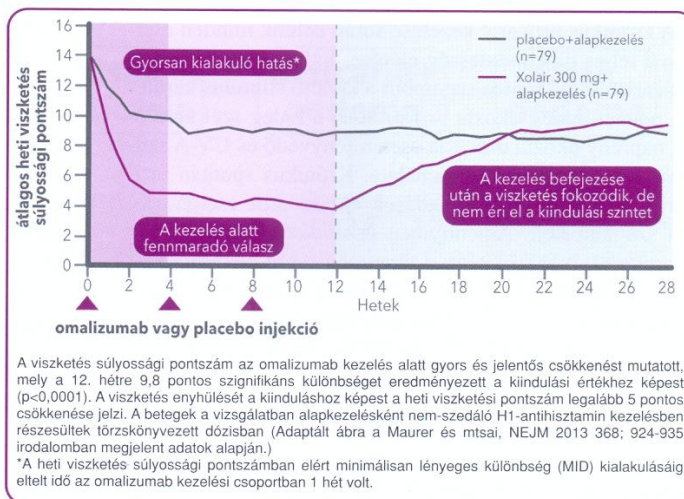
A vizsgálatok eredményeit összegezve megállapítható, hogy az antihisztamin kezelésre refrakter krónikus spontán urticariában szenvedő betegekben az omalizumab kezelés gyors klinikai választ és a tünetek kontrollját biztosította a három III. fázisú vizsgálatban (ASTERIA I. és II. GLACIAL), amelyekben összesen 975 beteg vett részt. Egyértelmű dózis-válasz összefüggést tapasztaltak a klinikai vizsgálatokban. Az összes hatásossági végpont esetén az omalizumab 300 mg-os dózisa mutatta a legnagyobb hatásosságot a placebohoz képest a 12. hétre (5. ábra). A viszketés súlyosságának heti pontszámában a kiindulástól a 12. hétig bekövetkezett változás alapján bizonyított, hogy a 300 mg omalizumabbal kezelt betegek viszketése jelentősen csökkent (6. ábra). A viszketés gyorsan javult (1 héten belül), a maximális javulás a 12. hétre következett be, és a 24 hetes kezelési időtartamú vizsgálatokban fenn is maradt a vizsgálatok 24 hetes kezelési időszakában. Ugyanakkor növekvő tendenciát figyeltek meg az  $UAS7 \leq 6$  (jól reagáló) vagy  $UAS7=0$  (teljesen tünetmentes) választ elérő betegek arányában a 24. hétig, a 12. héthez viszonyítva. A viszketés súlyosságának átlagos heti pontszáma növekedett a kezelés befejezése után (az utolsó adag beadása utáni 4. héttől), de az átlagértékek nem tértek vissza a kiindulási értékre egyik csoportban és egyik vizsgálatban sem.

A 300 mg omalizumabbal kezelt betegek egészséggel összefüggő életminősége statisztikailag szignifikánsan javult a placebo csoportéhoz képest a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI) összpontszámának a kiindulástól a 12. hétig bekövetkezett változása alapján. Az omalizumabot jól – adagolással összefüggő nemkívánatos esemé-



5. ábra

Az urticaria aktivitásának (UAS7) változása a 12. hétre omalizumab kezelés mellett (ASTERIA II. vizsgálat)



6. ábra

A heti viszketési pontszám változása omalizumab kezelés mellett az eltelt idő függvényében (ASTERIA II.)

nyekre utaló jelek nélkül – tolerálták az antihisztamin kezelésre nem reagáló krónikus spontán urticariában szenvedő betegek, ideértve azokat a betegeket is, akik több különböző gyógyszert szedtek egyszerre. Nem jelentettek új nemkívánatos eseményeket.

#### Az omalizumab hatásmechanizmusa krónikus spontán urticariában

Az omalizumab évek óta alkalmazott és Magyarországon is támogatott terápiás lehetőség súlyos allergiás asma bronchiale esetében, ahol az egészségesekhez képest jelentősen megemelkedett keringő IgE megkötése miatt hatékonyan alkalmazható 75-600 mg dózisban a beteg súlyától és kiindulási IgE szintjétől függően 2 vagy 4 heten-

te subcutan és a klinikai hatás kialakulásához általában 3-4 hónap szükséges. Krónikus spontán urticaria esetén azonban a szérumban IgE szint rendszerint nem magas, mégis a klinikai tapasztalat szerint rendkívül gyorsan (napok alatt) és hatékonyan csökkenti az urticariás tüneteket. Itt az omalizumab hatásának feltételezett mechanizmusa abban rejlik, hogy az IgE szérumban szint csökkenésével párhuzamosan csökken az IgE kötő receptorok száma a hízósejtek és bazofil granulociták felszínén és ezzel párhuzamosan nő a sejtmembrán stabilitása, csökken az ingerelhetősége. Ugyancsak csökken a receptorszám csökkenéssel együtt az autoantigének száma, melyek ellen az autoimmun krónikus spontán urticariában a betegeknek autoantitest termelés figyelhető meg. Az omalizumab alkalmazásának módja krónikus spontán urticaria esetén egységesen 300 mg sc. 4 hetente olyan krónikus spontán urticarás betegeknek (12 éves és idősebb), akik nem reagálnak megfelelően a H1 antihisztamin kezelésre.

A közlemény megjelenését a Novartis Hungária Kft. (1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47. Tel: 06-1-457-6500, Fax: 06-1-457-6600) tette lehetővé. A közlemény a szerző önálló szakmai álláspontját tükrözi és nem tekinthető a Novartis Hungária Kft. részéről közölt szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

XOLCSU21/14OCT

dokumentum lezárás dátuma: 2014.10.15.

#### IRODALOM

- Maurer, M. és mtsai.: Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report.. Allergy, (2011) 66, 633-41.
- Maurer, M. és mtsai.: Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. JDDG, (2013) 11, 971-977.
- Zuberbier, T. és mtsai.: The EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy, (2014) 69(7), 868-887.
- Konstantinou, G. és mtsai.: EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. Allergy, (2013) 68, 27-36.
- Irinyi, B. és mtsai.: Autoimmun urticaria. Immunológiai Szemle. IV. évf (2014) 1-2, 52-57.
- Beck, L. és mtsai.: Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function. J Allergy Clin Immunol, (2004) 114, 527-30.
- Prussin, C. és mtsai.: Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression. J Allergy Clin Immunol, (2003) 112, 1147-54.
- Saini, S. és mtsai.: A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H(1)-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol, (2011) 128(3), 567-73.
- Saini, S. 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. Journal of Investigative Dermatology; doi:10.1038/jid.2014.306 (ahead of publication) (2014).
- Maurer, M. és mtsai.: Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. N Engl J Med, (2013) 368(10), 924-35.
- Kaplan, A. et al.: Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. J Allergy Clin Immunol, (2013) 132(1), 101-9.
- Maurer, M. és mtsai.: Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. J Allergy Clin Immunol, (2011) 128. kötet, 202-9.
- Bernstein, J. és mtsai.: Efficacy of Omalizumab in Patients With Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria With Different Background Therapy: Post Hoc Analysis of ASTERIA I, ASTERIA II, and GLACIAL Studies. San Diego, CA. Annual Scientific Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology poster 411. (2014).

Érkezett: 2014. 10. 20.

Közlésre elfogadva: 2014. 10. 27.