

A krónikus spontán urticaria Xolair (omalizumab) kezelésével szerzett országos tapasztalataink retrospektív eredményei

A retrospective analysis of our experience with Xolair (omalizumab) therapy in chronic spontaneous urticaria patients in Hungary

BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.¹, HIDVÉGI BERNADETT DR.², IRINYI BEATRIX DR.³, KINYÓ ÁGNES DR.⁴, SZEGEDI ANDREA DR.³, VAS KRISZTINA DR.¹

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged¹, Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest², Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika, Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék, Debrecen³, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs⁴

ÖSSZEFOGLALÁS

A krónikus spontán urticaria gyógykezelésében az utóbbi években klinikai vizsgálatokkal alátámasztott hatékony kezelés alkalmazására vált lehetőség. Az anti-IgE (omalizumab) biológiai terápiás készítményt mind az amerikai, mind az európai gyógyszerhatóság befogadta, mint a krónikus spontán urticaria kezelésére alkalmas új terápiát. A jelen közleményben összefoglaltuk a Magyarországon szerzett tapasztalatokat a kezelés alkalmazásával kapcsolatban. Eredményeink a nemzetközi adatokkal egybehangzóan a terápia hatékonyságát és jól tolerálhatóságát támasztották alá.

SUMMARY

In recent years, clinical studies have proved the effectiveness of a novel biological therapy in the treatment of chronic spontaneous urticaria. The anti-IgE (omalizumab) therapy has been approved both in the US and in Europe as an effective new treatment for chronic spontaneous urticaria. In this report we collected results of omalizumab therapy in Hungarian patients. Similar to the experience of others, we found anti-IgE (omalizumab) therapy effective and well tolerated among our chronic spontaneous urticaria patients.

Kulcsszavak:
krónikus spontán urticaria - terápia - anti-IgE

Key words:
chronic spontaneous urticaria - therapy - anti-IgE

A legújabb szakmai egyeztetésen alapuló nemzetközi megegyezés szerint a csalánbetegséget a következő csoportokra oszthatjuk: spontán urticaria, ami lehet akut és krónikus, illetve indukálható urticariák, utóbbiak a régebben fizikai urticariáknak nevezett, tehát a bőrt érő külső hatások következtében kialakuló urticariák. Az indukálható urticariák csoportjába tartozik a szimptomatikus dermatografizmus (urticaria factitia), hideg-, meleg-urticaria, nyomási-, szoláris-, vibrációs-, kolinerg-, kontakt- és aquagén-urticaria (1).

Az akut urticariák egy részének hátterében valódi IgE-mediálta, allergiás reakció áll, melyet gyógyszerek, ételek, rovarméreg, ritkábban légúti allergének, pollenek, növényi eredetű egyéb anyagok váltanak ki. Gyakori az

akut infekció miatt szedett gyógyszerek mellett kialakuló akut urticaria, ebben az esetben nem mindig valódi gyógyszerallergia áll a tünetek hátterében, ilyenkor fordul elő, hogy a beteg más alkalommal a gyógyszert panaszmentesen szedheti. A leggyakoribb urticariát okozó ételallergének: tej, tojás, gabonafélék, tengeri rákok, kagylók, olajos magvak. Az olajos magvakra (dió, mogyoró stb.) jellemző, hogy igen súlyos reakciót válthatnak ki. Hasonlóan súlyos korai típusú allergiás reakciót latex és rovarméreg (méh-, darázs- és szúnyogméreg) allergia okozhat. A gyógyszerek közül leggyakrabban a penicillin és származékai, cephalosporinok okoznak súlyosabb reakciót. Az akut urticaria klinikai tünetei: különböző méretű, szimmetrikusan elhelyezkedő csalánkiütések testszerte, az arc, a nyelv, a torokképletek vizenyős duzzanata, hypotonia, súlyos eset-

* Szponzorált közlemény

Levelező szerző: Dr. Bata-Csörgő Zsuzsanna, SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 6.
e-mail: bata.zsuzsa@med.u-szeged.hu

ben sokk. Generalizált akut urticaria tünetei gyakran jelentkeznek angioödéma és anafilaxia kialakulása nélkül is, súlyos esetben azonban az akut urticaria az anafilaxiás sokk reakció részeként jelentkezik. A csalángöbcsé 24 óránál tovább nem marad meg, az akut urticaria tünetei általában pár nap alatt elmúlnak. Az akut urticaria nagyon gyakori, egyes becslések szerint az emberek 20-30%-ánál fordul elő élete során akut urticaria epizód. Akut urticaria esetén a kiváltó ok feltárása és eliminálása a megfelelő terápia. Az ok felderítése időigényes feladat, mind az orvos, mind a beteg aktív részvételét igényli, de általában nem szabad, hogy nehézséget okozzon. Ha az okot nem tárjuk fel, a tünetek jelentkezése krónikussá válhat. Tüneti terápiaként nem szedáló H1-antihisztaminok alkalmazása javasolt.

A krónikus – 6 hétnél tovább fennálló – spontán urticaria hátterében már jóval kevésbé tudunk valódi allergiát azonosítani. Krónikus spontán urticariában testszerte különböző méretű, szimmetrikusan elhelyezkedő csalánkiütések jelentkeznek általában napi gyakorisággal, heteken át, a bőrtünetek mellett intermittálóan az arc, a nyelv, a torokképletek, ritkábban a genitáliák és a végtagok vízenyős duzzanata is kialakul. Krónikus urticaria esetében az anamnézisből az esetek többségében nem határozható meg egyértelműen a betegséget kiváltó ok. A krónikus spontán urticariában szenvedő betegek körülbelül 50%-a nem reagál megfelelően a H1-antihisztaminok szokásos adagjára (2), a betegek körülbelül 30%-a a H1-antihisztaminok jóváhagyott adagjának négyszeresére sem reagál (3). Az antihisztamin kezelésen kívül klinikai vizsgálatokkal alátámasztott, törzskönyvezett kezelési lehetőség nem volt a krónikus spontán urticariás betegek kezelésére. Számos terápiás próbálkozás (például: methotrexát, kortikoszteroidok, ciklosporin, szulfaszalazin, dapson, hidroxiklorokvin, ketotifen és doxepin) lehetőségét említette az irodalom, de a terápiás hatékonyság bizonyítékainak szintje minden esetben alacsony volt (4). *Weller és mtsai* 2013-ban közzétették a betegek és az őket kezelő orvosok véleményének felmérési eredményét, melyből kiderült, hogy a betegséget súlyosnak, elhúzódó lefolyásúnak tartják és a kezelési eredményekkel elégedetlenek (5). Mind a betegek, mind az őket kezelő orvosok számára nagy jelentőségű, hogy az elmúlt pár évben klinikai vizsgálatok bizonyították, hogy az omalizumab, egy az IgE ellen készült rekombináns, humanizált monoklonális antitest, a krónikus spontán urticaria gyors és hatékony kezelését biztosítja azoknál a betegeknél, akiknél a H1-antihisztamin-kezelés ellenére is megmaradnak a tünetek (6, 7, 8, 9), és ennek alapján 2014. február 28-án az *Európai Gyógyszerügyi Hatóság* a Xolair-t (omalizumab) törzskönyvezte kiegészítő kezelésként krónikus spontán urticariában szenvedő betegek részére.

Az elmúlt másfél évben Magyarországon is lehetőség nyílt omalizumab terápia alkalmazására, olyan krónikus spontán urticariás betegeknél, akik sem a szokványos emelt dózisú antihisztamin terápiára, sem más, a króni-

kus spontán urticariában ajánlott egyéb terápiákra nem reagáltak korábban. Közleményünkben a négy klinikai központban kezelt első 20 beteg kezelésének retrospektív elemzését mutatjuk be.

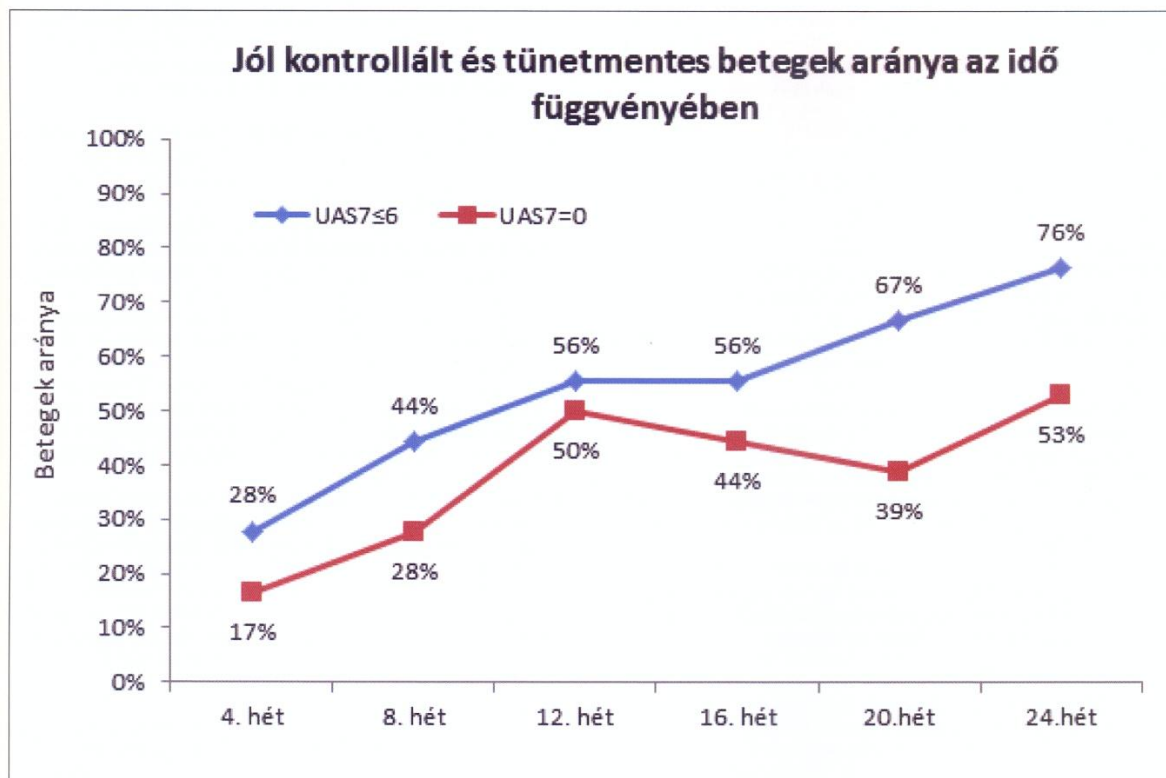
Betegek és módszerek

Omalizumab terápia elindítására a súlyos, egyéb terápiákra rezisztens krónikus spontán urticariás betegek esetén van lehetőség az alkalmazási előírás szerint. A betegség súlyosságának meghatározása a heti urticaria aktivitási skála alapján történt (UAS7), ezt használtuk a terápiás hatás megítélésére is. Az UAS 7 mérése a betegek naponta rögzített csalánjainak száma: 0 pont=nincs csalán, 1 pont=kevesebb, mint 20 csalán, 2 pont=20 és 50 közötti csalán, 3 pont=50 feletti csalán naponta és a naponta rögzített viszketés súlyossága: 0= nincs, 1= enyhe viszketés, 2= közepesúlyos viszketés, 3= súlyos viszketés alapján történik. Az angioödéma jelenlétét külön rögzítjük. A napi maximum pontszám 6, ez alapján a heti maximum pontszám 42. A betegek a korábbi klinikai vizsgálatok alapján leghatékonyabbnak bizonyult 300 mg-os dózisban kapták az omalizumab subcutan injekciót minden negyedik héten, hat hónapon át.

Eredmények

A kezelésben részesülő betegek UAS 7 értéke átlagosan 30 volt. 4 betegnél kísérő angioödéma is jelen volt. Dominált a nőbetegek száma, a 20 betegből 17 nő volt. A betegek átlagéletkora 52 év volt, panaszaik legkevesebb 1, legtöbb 15 éve álltak fenn, átlagosan 5 éves urticariás panaszokkal küzdöttek. Minden betegnél történt göckutatás és szükség szerint göctalanítás a kezelés előtti időszakban. Az autoimmun urticaria megítélésére autológ savó próbát minden betegnél végeztek, a 20 beteg közül 15-nél ez pozitívnak bizonyult. A leggyakoribb kísérő betegségek autoimmun pajzsmirigybetege, rhinitis allergica, asztma és hypertonia voltak. A betegek emelt dózisú antihisztamin mellett szteroid, ciklosporin, dapson kezelésben részesültek eredmény nélkül, egy betegnél plazmaferezis is történt. Négy beteg fokozott dermatographizmus (factitia) miatt cinnerizine+iprazochrome terápiában is részesült, eredmény nélkül.

Az omalizumabbal kezelt betegek közül 7 esetében drámai javulás mutatkozott már az első injekció beadását követően, ebben a csoportban a 27 átlag UAS7 kezelés előtti érték 3-ra esett vissza átlagosan az első injekciót követően, ami gyakorlatilag tünetmentességet jelent. Az első ábrán lehet látni a jól kontrollált, tehát jelentős javulást mutató és a tünetmentes betegek százalékos arányát az idő függvényében. Az *1. ábra* 18 beteg adatait mutatja, 2 beteg esetén nem állnak rendelkezésünkre UAS7 adatok. Látható, hogy a betegek közel fele tünetmentes a kezelés ideje alatt, de a 24. hétre már 76%-a a betegeknek jól kontrollált, azaz a UAS7≤6. Ezek az adatok teljesen megegyeznek három hármás fázisú vizsgálat (ASTERIA I és II, és GLACIAL) adatai-



1. ábra

UAS7 ≤ 6 jól kontrollált, UAS7 = 0 tünetmentes, n = 18. A betegek 4 hetente sc. 300 mg omalizumab kezelésben részesültek 6 hónapon át

val, melyről most jelent meg egy összefoglaló közlemény (10). Saját tapasztalatainkból és a nemzetközi adatokból is az derül ki, hogy két betegpopuláció van, az egyik gyorsan reagál a kezelésre, már 3 hónap alatt teljesen jól vannak a terápia hatására, a másik csoport 6 hónapos kezelést igényel a javuláshoz. Külön kiemelendő, hogy azok a betegek, akiknél angiooedema is jelentkezett a kezelés hatására, ettől a tünettől gyorsan megszabadultak. A betegeknél a kezelés kapcsán nem jelentkezett mellékhatás, a kezelés jól tolerálható volt.

Megbeszélés

Az omalizumab rekombináns technikával előállított humanizált monoklonális antitest, amely szelektíven kötődik a humán immunglobulin E-hez (IgE). Az antitest az IgG1 alosztályba tartozik (a könnyűlánc típusa kappa). Humán váz régiókat, valamint az IgE-hez kötődő, egér antitestből származó hipervariábilis régiókat (CDR) tartalmaz. Azáltal, hogy az IgE molekulákhoz kötődik, csökkenti a szabad IgE szintet és csökkenti a sejteken levő IgE receptorok (FcεRI) kifejeződését, ezáltal stabilizálva a sejtek membránját. Bár az omalizumab pontos hatásmechanizmusa krónikus spontán urticariában nem teljesen tisztázott, a receptor kifejeződés csökkentése és ezáltal a membrán stabilizálása valószínűleg jelentős szerepet játszik a szer hatékonyságában (11). Figyelemre méltó, hogy

a betegeink 3/4-e saját savó próbában pozitivitást mutatott. Ennek hátterében akár az IgE receptorok (FcεRI) ellen termelődött ellenanyagok is állhatnak, így az omalizumab hatására bekövetkező receptorszint csökkenése megmagyarázhatja a tünetek javulását. Bár a saját savó próba pozitivitása nem jelenti egyértelműen azt, hogy a betegeknél FcεRI ellenes ellenanyagaik vannak, ez egy lehetséges mechanizmus lehet a szer hatékonyságában ebben a betegcsoportban. Az is igaz, hogy nem csak a saját savó próba pozitív esetekben bizonyul hatékonynak a kezelés, ezt a saját betegeinknél is tapasztaltuk. Egyelőre arra sincs magyarázat, hogy mi a különbség a nagyon gyorsan és jól reagáló és a kevésbé gyorsan és jól reagáló betegcsoport között. Az a korábbi klinikai vizsgálatokból kiderült, hogy a teljes vizsgálati populáció tekintetében jóval hatékonyabb a magasabb, 300 mg-os dózis, mint a 150 mg-os, ugyanakkor egyelőre nyitott kérdés, hogy lehetséges-e olyan prognosztikai faktort azonosítani, amellyel esetleg előre megjósolható a terápiára adott válasz, vagy lehetséges-e olyan adagolási sémát kidolgozni – amely mellett a lassabban reagáló csoportban is gyorsabb és jobb hatékonyságot lehetne elérni. A hazai, kis elemszámú, retrospektív eredményeink a nemzetközi tapasztalatokkal egybehangzóan azt igazolják, hogy az omalizumab hatékony, kedvező mellékhatás-profilú terápia az egyébként más terápiákra rezisztens krónikus spontán urticariás betegek kezelésében.

A szakmai cikk megjelenését a Novartis Hungária Kft. támogatta. A szakmai cikk tartalma a szerző(k) 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. 11. 10., HU1511404190

IRODALOM

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. és mtsai.: The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. (2014) 69, 868-887.
2. Maurer M., Weller K., Bindslev-Jensen C. és mtsai.: Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. (2011) 66, 633-641.
3. Staevska M., Popov T. A., Kralimarkova T. és mtsai.: The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. (2010) 125, 676-682.
4. Zuberbier T.: A summary of the New International EAACI/GA2LEN/EDF/ WAO Guidelines in Urticaria. *World Allergy Organ J*. (2012) 5, S1-S5.
5. Weller K., Viehmann K., Bräutigam M. és mtsai.: Management of chronic spontaneous urticaria in real life—in accordance with the guidelines? A cross-sectional physician-based survey study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2013) 27, 43-50.
6. Saini S., Rosen K. E., Hsieh H. J. 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, 567-573.
7. 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, 101-109.
8. Maurer M., Altrichter S., Bieber T. és mtsai.: Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. (2011) 128, 202-209.
9. 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, 924-935.
10. Kaplan A., Ferrer M., Bernstein J. A. és mtsai.: Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. (2015) Oct 16. pii: S0091-6749(15)01247-6. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.023. [Epub ahead of print]
11. Chang T. W., Chen C., Lin C.-J. J. és mtsai.: The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. (2015) 135, 337-342.

Érkezett: 2015. 10. 20.

Közlésre elfogadva: 2015. 11. 02.