

Shrnutí našich zkušeností léčby chronické spontánní kopřivky omalizumabem

MUDr. Iva Karlová

Klinika chorob kožních a pohlavních FN Olomouc

Biologická léčba monoklonální anti IgE protilátkou omalizumabem je doporučena u chronické spontánní kopřivky za předpokladu splnění všech indikačních kritérií.

Chronická spontánní kopřivka je onemocněním charakterizované recidivujícím výsevem pomfů či angioedému po dobu delší než 6 týdnů. Pomfy se objevují denně nebo téměř denně na různých částech těla. Jednotlivé projevy mizí do 24 hodin a znovu se objevují na jiných místech. Trvání angioedému může být delší – až 72 hodin (1, 2).

Klíčová slova: chronická spontánní kopřivka, omalizumab.

Summary of our experiences with treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab

Biological treatment with monoclonal anti IgE antibody omalizumab is recommended for chronic spontaneous urticaria provided all indication criteria are met.

Chronic spontaneous urticaria is disease characterized by recurrent pomphus or angioedema for more than 6 weeks. Pomphus appears daily or almost daily on different parts of the body. Individual manifestations disappear within 24 hours. The duration of angioedema may be longer – up to 72 hours

Key words: chronic spontaneous urticaria, omalizumab.

V roce 2017 byly společnou iniciativou dermatologické sekce Evropské akademie alergologie a klinické imunologie (EAACI), Globální evropské sítě pro alergii a astma (GA2LEN), Evropského dermatologického fóra (EDF) a Světové alergologické organizace (WAO) vytvořeny nové doporučené postupy pro definování, klasifikaci, diagnostiku a léčbu urtikárie. Dle těchto doporučených postupů se kopřivka dělí na akutní a chronickou. Základním kritériem je doba trvání. Chronická kopřivka trvá déle než 6 týdnů a dále se dělí na chronickou indukovatelnou urtikárii (CINDU) a chronickou spontánní urtikárii (CSU), která může být reakcí na infekci, v etiologii může hrát roli intolerance či autoreaktivita.

Na CSU je stále více nahlíženo jako na autoreaktivní onemocnění.

Je významně častější u pacientů s autoimunitními chorobami, např. autoimunitní tyreoiditidou,

revmatoidní artritidou, systémovým lupusem, vitiligem a dalšími (3, 4).

V etiopatogenezi se uplatňují 2 typy imunních reakcí dle Coombse a Gella. **I. typ přecitlivělosti** je označován jako autoalergie, hlavní roli hrají autoantigeny a IgE protilátky proti těmto autoantigenům, jež jsou označovány jako funkční, po navázání na receptory na mastocytech zapříčiní jejich degranulaci a uvolnění vazoaktivních mediátorů.

IgE jsou považovány za prediktor terapeutické odpovědi na omalizumab.

II. typ přecitlivělosti je tzv. typ reakce II b, který je označován jako autoimunita.

Endogenní protilátky IgG proti IgE nebo proti receptorům pro IgE na mastocytech se navážou na antigen na cílových buňkách a tím způsobí degranulaci (5).

Pro sledování závažnosti kopřivky, volbu adekvátní terapie a ke sledování efektu léčby

jsou používána různá kritéria. V denní praxi je nejběžnější tzv. skóre aktivity kopřivky – urticaria activity score (UAS).

Pacient denně počítá množství pomfů a hodnotí intenzitu svědění na stupnici od 0 do 3, výsledkem je denní UAS, které dosahuje hodnot 0–6. Součtem denních skóre po 7 následujících dnů je týdenní UAS 7, které dosahuje hodnot od 0 do 42. Pokud je týdenní skóre UAS 7 menší nebo rovno 6, jedná se o kopřivku dobře zvladatelnou, UAS 7 v rozmezí 7–15 znamená mírnou kopřivku, UAS 7 16–27 kopřivku středně těžkou. V případě UAS 7 nad 28 se jedná o kopřivku těžkou (6).

Terapie CSU

V první řadě je nutno vyloučit možné vyvolávající faktory, léčit infekce a zánětlivé procesy. Důležité je vysazení podezřelých léků. Zvláštní pozornost zasluhují nesteroidní antiflogistika.

Pacientům je doporučována dieta bez tzv. pseudoalergenů.

Současně s těmito opatřeními jsou lékem první volby nesedativní H1 antihistaminika (H1 AH) druhé generace ve standardní dávce. U více než poloviny pacientů je tato léčba nedostačující, v druhé linii terapie je doporučeno navýšit dávku nesedativních H1 AH až na čtyřnásobek standardní dávky.

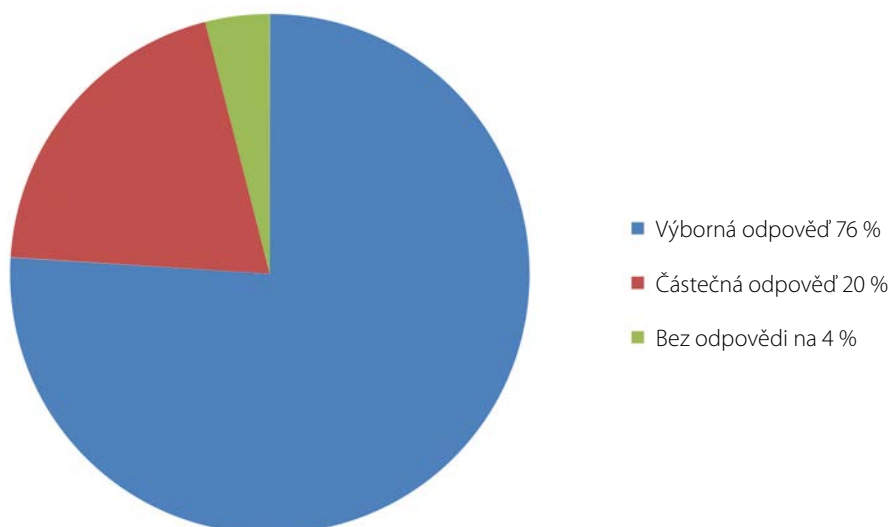
U kopřivky, u kterých příznaky přetrvávají i při navýšené dávce H1 AH, je doporučena 3. linie terapie, do ní patří dle současných guidelines biologická léčba omalizumabem. Pokud není ani terapie omalizumabem účinná, je doporučen cyklosporin A (3).

Omalizumab je humanizovaná monoklonální anti IgE protilátka. Rekombinantní technologií byla připravena molekula, která je z 95 % tvořena lidským imunoglobulinem IgG1, ke kterému je v oblasti hypervariabilních úseků připojena myší anti IgE protilátka. Omalizumab se selektivně váže na konstantní doménu Fcε 3 sérového IgE, tedy v místě vazby IgE s buněčnými receptory. Vazbou omalizumabu na cirkulující IgE dochází ke vzniku biologicky inertní molekuly, čímž je zabráněno reakci mezi IgE a receptorem pro FcεR1 na mastocytech. Omalizumab rychle snižuje koncentraci volného IgE téměř k nule (3).

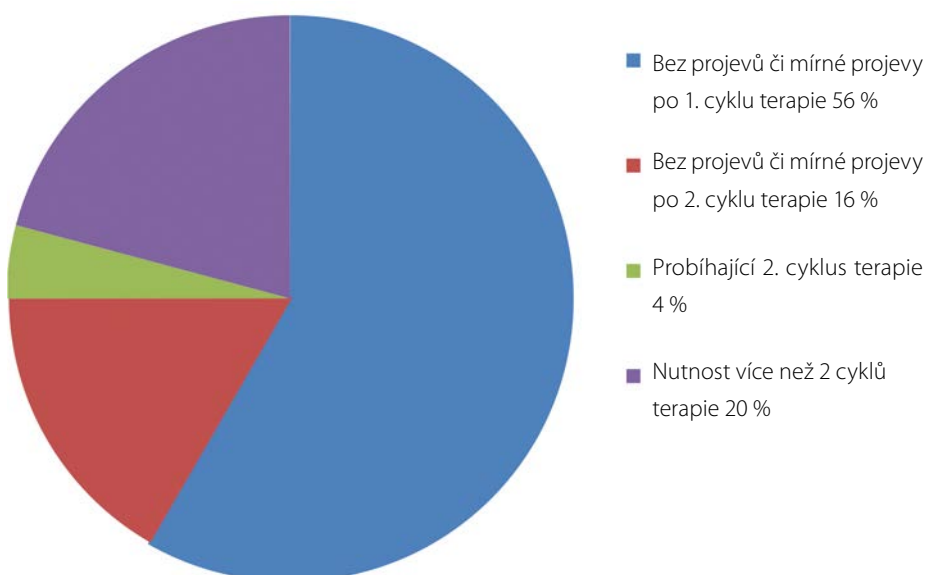
V České republice je omalizumab (preparát Xolair) schválen pro terapii CSU od roku 2015. Pacienti jsou soustředěni do center biologické léčby.

Dle indikačních kritérií SUKLu je omalizumab indikován k terapii CSU u pacientů, kteří mají UAS7 větší nebo rovno 16 a zároveň je u nich přítomen angioedém nebo UAS7 je větší nebo rovno 28 a je nedostatečná odpověď po předchozí šestitýdenní konsektivní léčbě H1 AH druhé generace, při které byl minimálně po dobu dvou týdnů podáván minimálně dvojnásobek obvyklé dávky H1 AH v monoterapii nebo byla podávána kombinace H1 AH v dávkách, jejichž součet odpovídá minimálně dvojnásobku obvyklé dávky H1 AH. Doporučená dávka omalizumabu u CSU je 300 mg subkutánně každé 4 týdny. Jeden léčebný cyklus představuje 6 dávek. U léčebného cyklu pacientů s těžkou CSU (UAS7 je větší nebo rovno 28) je podána čtvrtá, pátá a šestá dávka pouze u těch pacientů, u nichž ve 12. týdnu od podání první dávky (tj. v týdnu před podáním čtvrté dávky) dojde ke snížení hodnoty UAS7 skóre o více než 11 bodů v porovnání s výchozí hodnotou.

Graf 1. Odpověď na terapii omalizumabem



Graf 2. Počet cyklů terapie omalizumabem



U léčebného cyklu pacientů se středně těžkou CSU a zároveň s angioedémem (UAS7 16–27) je podána čtvrtá, pátá a šestá dávka pouze u těch pacientů, u kterých ve 12. týdnu od podání první dávky dojde ke snížení hodnoty UAS7 skóre o více než 11 bodů v porovnání s výchozí hodnotou, nebo pokud UAS7 klesne na hodnotu nižší nebo rovno 10. Zároveň v případě, že kdykoli po 3 dávkách je zjištěna v týdnu před podáním další dávky kompletní remise (UAS7 = 0), není dále v rámci daného léčebného cyklu omalizumab hrazen, a tedy není kompletní 6dávkový cyklus dokončen. Následné opakování léčebného režimu je možné u pacientů, u kterých dojde k relapsu onemocnění, to znamená u těch, u kterých dojde ke zvýšení aktivity onemocnění na hodnoty UAS7 skóre 28 a více a u pacientů s angioedémem na hodnotu UAS7 skóre 16 a více. Podmínkou pro opaková-

ní léčby je podání všech 6 dávek omalizumabu v předchozím cyklu nebo dosažení kompletní odpovědi (UAS7 = 0) v předchozím cyklu (7).

Terapie omalizumabem bývá dobře tolerována. Po injekci se může vyskytnout reakce v místě vpichu, infekce horních cest dýchacích, bolesti hlavy. Nejzávažnější komplikací by mohla být anafylaktická reakce. Ta se vyskytla u pacientů léčených omalizumabem pro bronchiální astma. Četnost této reakce je uváděna 0,1–0,2 %, z tohoto důvodu musí být pacient po aplikaci subkutánní injekce sledován ve zdravotnickém zařízení, doporučená doba sledování je 2 hodiny po první injekci a hodina po dalších injekcích. Jedinou uváděnou kontraindikací terapie je přecitlivělost na účinnou látku nebo na pomocné látky. Odpověď na terapii může být časná během prvních 4 týdnů

po aplikaci první injekce nebo pozdní až po 3. dávce omalizumabu (8).

Na Klinice chorob kožních a pohlavních Fakultní nemocnice Olomouc dosud ukončilo terapii omalizumabem 25 pacientů, 21 žen a 4 muži. U dalších terapie probíhá.

Průměrný věk léčených touto biologickou léčbou byl 56 let.

Všichni pacienti splňovali kritéria pro terapii omalizumabem, tedy UAS 7 vyšší než 28 po předchozí léčbě zvýšenou (dvou- až čtyřnásobnou) dávkou nesedativních H1 antihistaminik II. generace.

U všech byl indikován omalizumab v dávce 300 mg subkutánně v intervalu 4 týdnů, celkem 6 dávek.

Výborný efekt během léčby (snížení na UAS ≤ 6) jsme zaznamenali u 19 pacientů.

U 5 pacientů došlo k částečnému účinku terapie, tedy k poklesu UAS 7 o více než 11 bodů

vzhledem k vstupním hodnotám, ale potíže ve zmírněné formě přetrvávaly. Pouze u jedné pacientky byla terapie bez dostatečného efektu, a proto byla po 3 měsících ukončena.

Většina pacientů (19) byli tzv. časní respondenti, kteří reagovali výrazným zlepšením již během několika málo dní po první injekci, výrazně méně pacientů (6) byli tzv. pozdní respondenti, u nichž léčebná odpověď nastala až po třetí injekci.

Možnost pozdní odpovědi na léčbu zohledňuje doporučení SUKLu pro terapii omalizumabem, terapeutická odpověď, která je nutná pro pokračování druhou polovinou léčby, je hodnocena až po 3. dávce (7).

I přes výborný efekt během terapie došlo 10 pacientů po různé dlouhé době od aplikace poslední injekce prvního cyklu znovu k exacerbaci projevů CSU. Doba, po které došlo k exacerbaci projevů, byla různě dlouhá od 2 do 22 měsí-

ců, u většiny pacientů 2–5 měsíců a v průměru 14 týdnů. U těchto pacientů byl zahájen druhý cyklus. Po ukončení druhého cyklu terapie došlo k nové exacerbaci kopřivky u 5 pacientů. Toto byli následně léčeni 3. cyklem léčby. U 2 pacientů proběhl 4. cyklus a jedna pacientka pokračuje již 6. cyklem terapie omalizumabem.

Efekt biologické léčby byl při opakovaných cyklech stejně dobrý jako při původním cyklu.

U žádného z pacientů se nevyskytly vedlejší nežádoucí účinky terapie.

Závěr

Dle našich zkušeností je omalizumab účinná a bezpečná terapie CSU, pacienty je dobře tolerována. U více než poloviny našich pacientů byl dostačující jeden cyklus terapie, u ostatních bylo potřeba podání dalších cyklů. U torpidních kopřivek je nutno terapii s různým časovým odstupem opakovat.

LITERATURA

1. Benáková N. Současné praktické postupy pro vyšetřování a léčbu chronické urtikárie. Čes-slov Derm, 90, 2015; 5: p. 177–228.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2017 revision and update. Allergy 2018; 73: 1393–1414.
3. Karlová I. Využití omalizumabu v dermatologii. Dermatol.

praxi, 2016; 10(2): 66–69.

4. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 1307–1313.
5. Kolkhir P, Church MK, Weller K, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. J Allergy Clin. Immunol. 2017 Jun 139; (6): 1772–1781.
6. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Chronic urticaria: tools to

aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice, JEADV, 2015; 29: Suppl.4, 38–44.

7. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0149028&tab=prices>
8. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein J A, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2016; Feb: 137(2): 474–481.