

Využití omalizumabu v dermatologii

MUDr. Iva Karlová

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc

Omalizumab je humanizovaná monoklonální anti-IgE protilátka. Váže se na cirkulující IgE, po navázání na IgE vzniká biologicky inertní molekula, která brání další reakci mezi IgE a receptorem pro $Fc_\epsilon R1$ na mastocytech a bazofilech. Omalizumab ovlivňuje aktivitu mastocytů, které se při této terapii stávají stabilnější. Zvyšuje se práh pro jejich degranulaci, v důsledku které dochází k uvolnění vazoaktivních mediátorů. Omalizumab byl primárně indikován pro terapii pacientů s astmatem, tato indikace byla rozšířena o chronickou spontánní kopřivku. Účinnost a bezpečnost omalizumabu byla prokázána ve 3 randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích u pacientů chronickou spontánní kopřivkou.

Klíčová slova: omalizumab, chronická spontánní kopřivka, autoreaktivita.

Use of omalizumab in dermatology

Omalizumab is a humanized monoclonal anti-IgE antibody. It binds to the circulating IgE to form a biologically inert molecule that inhibits further interaction between IgE and $Fc_\epsilon R1$ receptor on mast cells and basophils. Omalizumab affects the activity of mast cells that become more stable with this treatment. Their degranulation threshold increases, resulting in the release of vasoactive mediators. Omalizumab was primarily indicated for the treatment of patients with asthma; this indication has been extended to include chronic spontaneous urticaria. The safety and efficacy of omalizumab has been demonstrated in three randomized, placebo-controlled studies in patients with chronic spontaneous urticaria.

Key words: omalizumab, chronic spontaneous urticaria, autoreactivity.

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 myšičí anti-IgE protilátka. Omalizumab se selektivně váže na konstantní doménu $Fc_\epsilon 3$ sérového IgE, tedy v místě vazby IgE s buněčnými receptory. Váže se na cirkulující IgE, čímž vzniká biologicky inertní molekula, která brání další reakci mezi IgE a receptorem pro $Fc_\epsilon R1$ na mastocytech. Omalizumab rychle snižuje koncentraci volného IgE téměř k nule. Je známo, že koncentrace celkového IgE koreluje s denzitou buněčných IgE receptorů. Pokud dojde ke snížení koncentrace volného IgE, dochází k poklesu buněčných receptorů. Kromě vazby s volnými IgE je omalizumab schopen vazby s molekulami IgE exprimova-

nými na B lymfocytech, čímž inhibuje tvorbu nových IgE (1).

Navázáním IgE na receptor $Fc_\epsilon R1$ na mastocytu se zvyšuje aktivita mastocytu. Mastocyty s navázanými IgE jsou více senzitivní, snáze dochází k jejich aktivaci a degranulaci prostřednictvím různých faktorů, syntetizují a uchovávají více mediátorů, produkují faktory a cytokiny, které podporují diferenciaci mastocytů a jejich přežívání. Pokud je tedy vazbou omalizumabu na volné IgE znemožněno navázání IgE na mastocyt, stává se mastocyt stabilnějším, zvyšuje se práh pro degranulaci, snižuje se sekrece mediátorů, cytokinů a chemokinů. Dochází ke zmírnění vazopermeability a zánětu v kůži (2).

Indikace terapie omalizumabem

Omalizumab byl primárně indikován k terapii pacientů s těžkým perzistujícím alergickým

astmatem, kteří mají pozitivní kožní test nebo reaktivitu in vitro na celoroční vzdušný alergen a kteří mají sníženou funkci plic, časté symptomy během dne a těžké exacerbace astmatu navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících beta 2-agonistů. Tato indikace byla rozšířena o chronickou spontánní kopřivku. Je doporučena jako přídatná terapie k léčbě chronické spontánní urtikárie u dospělých a dospívajících pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu H1-antihistaminiky.

Chronická spontánní urtikárie (CSU)

Chronická kopřivka je charakterizovaná déle než 6 týdnů trvajícím výsevem pomfů, angioedémem nebo kombinací obojího. Dělí na chronickou spontánní kopřivku (CSU)

a chronickou indukovatelnou kopřivku (CINDU). Na rozdíl od indukovatelných kopřivek nelze u spontánních kopřivek výsev pomfů vyvolat. CSU může být způsobena nebo spuštna infekcí, intolerancí, autoreaktivitou nebo zůstává příčina neznámá. Až 50 % CSU má autoimunitní příčinu (3).

Existuje silná korelace mezi CSU a autoimunitními nemocemi. CSU může být první manifestací patologické autoimunity. Ve studii uveřejněné v roce 2012, která zahrnovala 12 778 pacientů s CSU, bylo zjištěno, že jedno nebo více autoimunitních onemocnění se vyskytuje u pacientů s CSU 7,7–28,8× častěji než u kontrolní skupiny pacientů. Mezi nejčastěji se vyskytující onemocnění patří autoimunitní tyreoiditida, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, Sjögrenův syndrom, celiakie, diabetes mellitus I. typu (2, 4).

U pacientů s autoreaktivní kopřivkou dochází k tvorbě autoprotilátek IgG nebo IgE. IgG protilátky jsou namířeny proti IgE, nebo proti receptorům Fc_εR1 na mastocytech a bazofilech. Navázáním těchto IgG autoprotilátek na vázané IgE, nebo na receptor Fc_εR1 dochází k aktivaci mastocytů a basofilů a tím k uvolnění vazoaktivních mediátorů. U další části pacientů s autoreaktivní CSU, dle některých studií až 33 %, dochází k produkci IgE autoprotilátek např. proti thyreoperoxidáze. Tyto IgE autoprotilátky se mohou vázat na mastocyty a způsobovat jejich degranulaci. U části pacientů byla zjištěna také vyšší hladina IgE protilátek proti ds DNA (8). Tzv. funkční protilátky proti IgE a proti receptoru pro IgE lze vyšetřit metodou ELISA či WB, ale tato vyšetření se zatím ani u nás ani v jiných zemích běžně neprovádějí. Funkční protilátky lze zjistit provedením testu s autologním sérem. Prevalence positivity ASST u pacientů s CSU je 45 % (5).

Autoimunitní kopřivky jsou obvykle závažnější a obtížněji řešitelné (6, 7).

K hodnocení aktivity a závažnosti kopřivky jsou používána různá kritéria. V klinické praxi je nejčastěji používaným hodnocením skóre aktivity kopřivky (urticaria aktivity score – UAS), které umožňuje měřit aktivitu onemocnění a odezvu na terapii. Je založeno na denním sledování symptomů onemocnění pacientem. Pacient 7 následujících dnů počítá množství pomfů a hodnotí intenzitu pruritu. Součtem 2 položek stanovuje denní UAS, které může dosáhnout hodnoty 0–6. Týdenní skóre je součtem

jednotlivých denních skóre a může dosáhnout hodnoty 0–42 (8).

Jako lék první volby jsou u CSU doporučována nesedativní H1-antihistaminika druhé generace ve standardní dávce. Až 50 % případů CSU však zůstane rezistentních na tuto léčbu. Pokud příznaky přetrvávají i po 2 týdnech terapie, je v druhé linii terapie doporučeno navýšit jejich dávku až na čtyřnásobek standardní dávky (2, 8).

U kopřivek, u kterých příznaky přetrvávají i při navýšené dávce H1-antihistaminik, je doporučena 3. linie terapie, do níž patří dle současných guidelines v první řadě biologická léčba omalizumabem, dále cyklosporin A a antileukotrieny. Cyklosporin A má velmi závažné vedlejší nežádoucí účinky, proto není standardně v terapii CSU používán. Ve studii, jež se zabývala srovnáním účinku omalizumabu a cyklosporinu A, bylo lepších výsledků dosaženo při terapii omalizumabem. 42 % pacientů léčených omalizumabem bylo kompletně odhojeno, zlepšení pozorovalo 33 % léčených a u 25 % pacientů nedošlo ke zlepšení. Při terapii cyklosporinem A bylo kompletně odhojeno 17 % pacientů, částečně zlepšeno 55 %, bez odpovědi zůstalo 28 % léčených pacientů (9). Efekt terapie antileukotrieny není u CSU zcela přesvědčivý. Z výše uvedeného se v současné době jeví biologická terapie omalizumabem nejvíce účinnou a současně bezpečnou terapií pacientů s CSU refrakterní na zvýšenou dávku antihistaminik.

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

Dle indikačních kritérií SUKLu je omalizumab indikován k terapii těžké CSU, kdy UAS 7 je vyšší nebo rovno 28, a to po předchozí konsektivní léčbě H1-antihistaminiky, při které byl minimálně po dobu 2 týdnů podáván minimálně dvojnásobek obvyklé dávky H1-antihistaminik v monoterapii nebo byla podávána kombinace H1-antihistaminik v dávkách, jejichž součet odpovídá minimálně dvojnásobku obvyklé dávky H1-antihistaminik. Pokud z důvodů toxicity, intolerance či kontraindikace nelze použít zvýšenou dávku antihistaminik dle předchozího kritéria, je indikována terapie omalizumabem při nedostatečné odpovědi (přetrvávajícím UAS 7 ≥ 28) po předchozí čtyřtýdenní konsektivní léčbě H1-antihistaminiky ve standardních dávkách.

Doporučená dávka je u CSU 300 mg subkutánně každé 4 týdny (10).

Mechanismus účinku omalizumabu u CSU

Navázáním omalizumabu na volné IgE je redukován přímý účinek IgE na mastocyty. U pacientů s IgG autoprotilátkami proti IgE nebo Fc_εR1 vede spotřeba volného IgE ke snížení možnosti jeho navázání na mastocyt, následně dochází k „downregulaci“ Fc_εR1 což vede ke zvýšení stability mastocytu. U pacientů s IgE autoprotilátkami dochází ke vzniku komplexů IgE autoprotilátka + omalizumab, čímž se méně těchto IgE autoprotilátek může navázat na mastocyt. Omalizumab je schopen vazby s molekulami IgE exprimovanými na B lymfocytech, čímž je inhibována tvorba nových IgE (2).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří reakce v místě vpichu, virové infekce, infekce horních cest dýchacích, sinusitidy, bolesti hlavy, faryngitidy. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem by mohla být anafylaktická reakce, která je hlášena u 0,1–0,2 % pacientů léčených omalizumabem pro bronchiální astma. Absolutní kontraindikace je jediná – hypersenzitivita na omalizumab nebo pomocné látky – sacharóza, histidin, monohydrát histidinyhydrochloridu, polysorbát 20 (1).

Účinnost a bezpečnost omalizumabu byla prokázána ve 3 randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích u pacientů CSU. V těchto studiích bylo zařazeno 975 pacientů ve věku mezi 12–75 lety. Bylo vyžadováno UAS 7 více než 16 (0–42) a týdenní skóre závažnosti svědění více než 8 (0–21). U zařazených pacientů léčených dávkou 300 mg omalizumabu došlo ke snížení jak týdenního skóre závažnosti svědění, tak UAS 7 (11).

V roce 2013 byla uveřejněna retrospektivní analýza 110 pacientů s CSU léčených omalizumabem v dávce 150–300 mg 1× nebo 2× měsíčně. U 93 pacientů (81,8 %) došlo k úplné či výrazné remisi, u 12 pacientů (10,9 %) k částečné remisi, 8 pacientů (7,2 %) na terapii nereagovalo. 41 pacientů ukončilo terapii pro dobrou terapeutickou odpověď (za 1–18 měsíců). Po ukončení terapie 21 pacientů zůstalo asymptomatických, u 20 došlo k recidivě kopřivky, znovu byla zavedena terapie omalizumabem s dobrou terapeutickou odpovědí (12).

Závěr

Biologická terapie omalizumabem představuje novou terapeutickou možnost pro

pacienty s chronickou spontánní kopřivkou, kteří nereagují na zvýšenou dávku H1-antihistaminik. Vzhledem k finanční náročnosti

je indikována pouze u pacientů s těžkou formou CSU, pro které je léčbou účinnou a současně bezpečnou.

LITERATURA

1. <http://remedia.cz/Clanky/Lekove-profilu/Omalizumab/6-l-j5.magarticle.aspx>.
2. Ferrer M, Sastre J, Jáuregui I, et al. Effect of antihistamine up-dosing in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; 21(3): p. 34–39.
3. Benáková N. Současné praktické postupy pro vyšetřování a léčbu chronické urtikárie. *Čes-slov Derm*, 2015; 90(5): p. 198–212.
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: p. 1307–1313.
5. Maurer M, Grabbe J. Urticaria: Its History – based diagnosis and etiologically oriented treatment. *Deutsches Ärzteblatt International* 2008; 105(25): p. 458–466.
6. Chang TW, Chen C, Lin Ch-J, et al. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *A Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136(2): p. 337–342.
7. Kaplan A. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2012; 4(6): p. 326–331.
8. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision update. *Allergy* 2014; 69: p. 868–887.
9. Savic S, Marsland A, McKay D, et al. Retrospective case note review of chronic spontaneous urticaria outcomes and adverse effects in patients treated with omalizumab or ciclosporin in UK secondary care. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2015; 11: 21.
10. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0149028&tab=prices>.
11. 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* 2015.
12. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, et al. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life.