

Omalizumab v dlouhodobé léčbě těžké chronické spontánní kopřivky – praktické zkušenosti

MUDr. Olga Filipovská

Kožní oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Krajská zdravotní, a.s.

V letech 2015–2017 bylo na kožním oddělení Masarykovy nemocnice léčeno omalizumabem 17 pacientů s těžkou chronickou spontánní urtikárií (CSU) s UAS7 skóre ≥ 28 , nereagující na zvýšenou dávku H1-antihistaminik. Většina z pacientů byla pro závažnost svého stavu v minulosti rovněž dlouhodobě léčena celkovými kortikosteroidy, část pacientů byla léčena cyklosporinem A, methotrexátem, montelukastem, azathioprinem. Léčba omalizumabem byla úspěšná u všech našich pacientů, 40 % pacientů dosáhlo kompletní remise v 12. týdnu terapie. U všech pacientů bylo po zahájení léčby omalizumabem možné snížit dávku H1-antihistaminik na standardní a ukončit celkovou terapii kortikosteroidy, montelukastem a zmíněnými imunosupresivy. Po ukončení cyklů terapie omalizumabem docházelo u pacientů k relapsu onemocnění, po opětovném zahájení léčby byla úroveň odpovědi podobná, jako v předchozích cyklech.

Klíčová slova: omalizumab, monoklonální anti- IgE protilátka, chronická spontánní urtikárie (CSU).

Omalizumab in the long-term management of severe chronic spontaneous urticaria – clinical experience

17 patients with severe chronic spontaneous urticaria (CSU) with UAS7 score ≥ 28 , not responding to an increased dose of H1-antihistamines, have been treated with omalizumab in the department of Dermatology of Masaryk Hospital Ústí nad Labem in 2015–2017. Most of the patients for the severity of their disease have also been treated with corticosteroids for the long term, some patients have received cyclosporin A, methotrexate, montelukast, azathioprine. Treatment with omalizumab was successful with all the patients, 40% of patients achieving complete remission at 12 weeks of therapy. With all the patients, after initiation of treatment with omalizumab, the dose of H1 antihistamines could be reduced to standard and the corticosteroids, montelukast and immunosuppressants therapy was discontinued. After termination of the omalizumab therapy, the patient relapsed with the disease, after re-initiation of the treatment the response level was similar to the previous cycles.

Key words: omalizumab, monoclonal anti- IgE antibody, chronic spontaneous urticaria (CSU).

Omalizumab (Xolair) je humanizovaná monoklonální anti IgE protilátka, z 95 % tvořena lidským imunoglobulinem podtřídy G1, z 5 % myší anti IgE protilátkou. Omalizumab se selektivně váže na volně cirkulující IgE v krvi a intersticiální tekutině, v místě jeho kontaktu s vysoko- a nízkofinálními buněčnými receptory, a zabraňuje vazbě IgE na žírné buňky, bazofily a dendritické buňky. Snížení koncentrace volně cirkulujícího IgE vede následně ke snížení density buněčných receptorů pro IgE a stabilizaci membrán efektorových buněk. Na rozdíl od

běžné anti-IgE protilátky se omalizumab neváže na IgE, který je již navázan na vysokoafinitní IgE receptor (FcεRI) uvedených efektorových buněk. Je ale schopen vazby na membránově vázanou formu IgE (mIgE) na povrchu mIgE-exprimujících B-lymfocytů, po navázání dochází následně ke snížení produkce IgE B-lymfocyty. V případě přítomnosti volně cirkulujících autoprotilátek třídy IgE u pacientů s chronickou spontánní urtikárií dochází k jejich přímé neutralizaci, což by mohlo vysvětlovat velice rychlý efekt terapie u části pacientů s CSU.

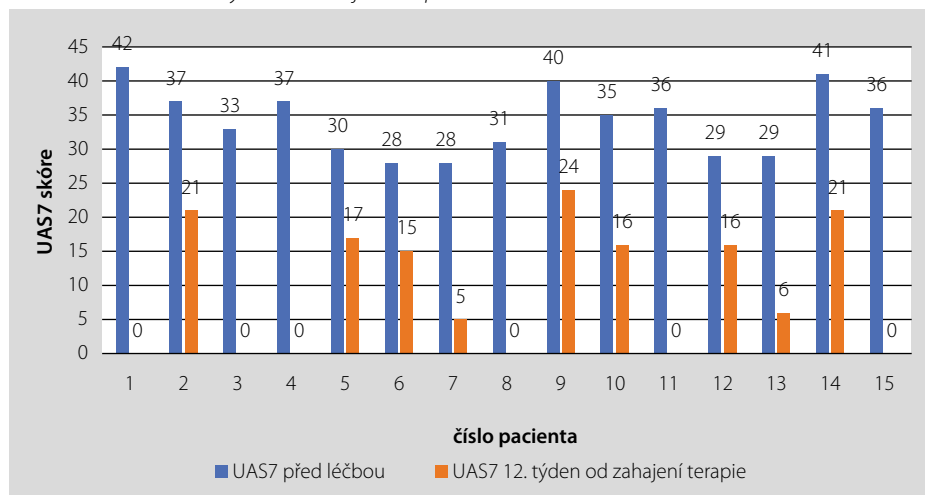
Po aplikaci dochází velmi rychle ke snížení hladiny volného celkového IgE až o 96–99 %, maximum neutralizace IgE je tři dny po subkutánní aplikaci. Průměrný poločas eliminace omalizumabu ze séra je 26 dní.

Omalizumab, primárně určený k terapii pacientů s těžkým perzistujícím alergickým astmatem, byl v roce 2015 schválen k terapii chronické spontánní urtikárie – onemocnění charakterizovaného déle než 6 týdnů trvajícím výsevem pomfů, angioedému, nebo jejich kombinací, bez zjištěného spouštěče. Účinnost oma-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Olga Filipovská, olga.filipovska@kzcr.eu
Kožní oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Krajská zdravotní, a.s.
Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2018; 12(1): 36–39
Článek přijat redakcí: 29. 11. 2017
Článek přijat k publikaci: 9. 1. 2018

Graf 1. UAS7 skóre 12. týden od zahájení terapie omalizumabem

lizumabu v této indikaci byla prokázána řadou randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií. Bezpečnostní profil přípravku byl rovněž ověřen v průběhu řady let terapie pacientů s těžkým perzistujícím alergickým astmatem, k léčbě kterého byl omalizumab v České republice schválen od r. 2006. Dle registru CAR (Czech anti-IgE registry) bylo do konce r. 2015 v České republice léčeno 310 pacientů s uvedenou diagnózou.

Dle úhradových kritérií SUKLu je omalizumab hrazen jako přídatná terapie k léčbě chronické spontánní urtikárie u dospělých a dospívajících pacientů (ve věku 12 let a více), kteří splňují jedno ze dvou uvedených kritérií: a) Nedostatečná odpověď (UAS7 je větší nebo rovno 28) po předchozí šestitýdenní konsektivní léčbě H1-antihistaminiky, při které byl minimálně po dobu dvou 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. b) Nedostatečná odpověď (UAS7 je větší nebo rovno 28) po předchozí čtyřtýdenní konsektivní léčbě H1-antihistaminiky ve standardních dávkách v případě, že z důvodů toxicity, intolerance nebo kontraindikací nelze použít zvýšenou dávku antihistaminik podle předchozího kritéria. Jeden léčebný cyklus terapie omalizumabem představuje 6 podání dávky 300 mg subkutánní injekcí. Omalizumab je podáván ve 4týdenních intervalech. U léčebného cyklu je podána čtvrtá, pátá a šestá dávka pouze u těch pacientů, u kterých ve 12. týdnů od podání první dávky (tj. v týdnů před podáním čtvrté dávky) dojde ke snížení hodnoty

UAS7 skóre o více než 11 bodů v porovnání s výchozí hodnotou. Zároveň v případě, že kdykoli po 3 dávkách je zjištěna před podáním další dávky kompletní remise/odpověď (UAS7 = 0), není dále v rámci daného léčebného cyklu omalizumab hrazen, a tedy není kompletní 6 dávkový cyklus dokončen. Následné opakování léčebného režimu se realizuje 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. Podmínkou pro opakování léčby je podání všech 6 dávek omalizumabu v předchozím cyklu, nebo dosažení kompletní odpovědi (UAS7 = 0) v předchozím cyklu. Podmínky pro podání čtvrté, páté a šesté dávky jsou totožné jako v prvním léčebném cyklu.

V současné době je na našem pracovišti léčeno omalizumabem 17 pacientů s diagnózou těžké chronické spontánní urtikárie. Průměrná doba trvání kopřivky u pacientů před zahájením terapie omalizumabem byla 7,1 let (nejdelší 28 let, nejkratší 9 měsíců). Všichni pacienti podstoupili celkovou terapii H1-antihistaminiky ve standardní dávce, následně zvýšené pro nedostatečný efekt na dvojnásobek až čtyřnásobek. Pro těžkou formu onemocnění, výrazně ovlivňující kvalitu života, 16 z 17 pacientů v minulosti podstoupilo terapii celkovými kortikosteroidy, někteří i dlouhodobou, tři pacienti podstoupili, terapii cyklosporinem A, 2 pacienti byli léčeni methotrexátem. Dva pacienti podstoupili léčbu specifickým antagonistou leukotrienových receptorů montelukastem a 1 pacient byl léčen azathioprinem. Průměrná doba trvání celkové kortikoterapie byla 6,3 měsíce. Mezi nežádoucí účinky dlouhodobé celkové terapie kortikosteroidy patřily diabetes mellitus, arteriální

hypertenze, zvýšení hmotnosti, steroidní strie (Obr. 6, 8).

Dotazníky UAS7 (Urticaria Activity Skóre), dle úhradových kritérií povinné při léčbě omalizumabem, vyplňují pacienti 7 dnů před zahájením každého léčebného cyklu, dále 7 dnů před 4., 5., a 6. dávkou.

Léčba prvního pacienta omalizumabem byla na našem pracovišti zahájena v dubnu roku 2015, ve skupině léčených pacientů 40 % (6/15) dosáhlo kompletní remise v 12. týdnů terapie. Většina z uvedených pacientů zaznamenala výrazné zlepšení již v prvním týdnů léčby. U zbývajících 60 % pacientů (9/15) došlo k redukci UAS7 skóre, v průměru o 47,5 %. Léčba byla efektivní u všech pacientů, výsledky zlepšení UAS 7 skóre po 12 týdnů terapie jsou uvedeny v Grafu 1. Výsledky posledních dvou pacientů vzhledem k nedávnému zahájení prvního cyklu léčby zatím nemůžeme hodnotit. Zlepšení stavu po zahájení terapie omalizumabem umožnilo snížení dávky H1-antihistaminik na standardní a ukončení celkové terapie kortikosteroidy, montelukastem a výše zmíněnými imunosupresivy u všech našich pacientů.

Na rozdíl od bronchiálního astmatu, kdy se lék u responderů aplikuje trvale, u chronické spontánní urtikárie terapie omalizumabem probíhá v opakovaných cyklech s délkou jednotlivých cyklů 3, 4, 5, nebo 6 měsíců, závislou na terapeutické odpovědi. Po zavedení terapie bylo nutné zodpovědět řadu otázek: zda po vysazení omalizumabu dojde k relapsu? Za jak dlouho můžeme relaps očekávat? Existuje riziko rebound fenoménu (zhoršení oproti stavu před léčbou) po ukončení terapie? Bude léčba omalizumabem stejně účinná i v následujících cyklech?

Na hledání odpovědi na uvedené dotazy byla zaměřena studie Optima: Efficacy of Optimized Re-treatment and Step-up Therapy with Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) Patients, výsledky které byly zveřejněny v září roku 2017. Studie se zúčastnilo 314 pacientů, vstupním kritériem byla CSU neodpovídající na terapii H1-antihistaminiky s UAS7 skóre > 16. Po randomizaci byli pacienti 24 týdnů léčeni omalizumabem v dávce 150–300 mg 1x měsíčně. Po 24 týdnů terapie u pacientů s dobrou terapeutickou odezvou, u kterých došlo ke snížení UAS7 na hodnoty ≤ 6, byla léčba přerušena do relapsu (UAS7 > 16), pak následovalo opakování terapie. Dle výsledků studie

ukončení terapie omalizumabem vedlo k relapsu s hodnotami UAS7 skóre podobnými jako před zahájením léčby. Průměrná doba do relapsu byla 4,7 týdne. Stabilizace kopřivky s hodnotou UAS 7 skóre ≤ 6 dosáhlo 87,8 % pacientů do 3 měsíců od opětovného zahájení terapie.

V souboru pacientů našeho pracoviště jsme zaznamenali podobné výsledky, po ukončení terapie omalizumabem došlo takřka u všech pacientů (mimo jednoho) k relapsu onemocnění. Po opětovném zahájení terapie zůstávala úroveň léčebné odpovědi zhruba stejná i v následujících cyklech, k poklesu účinnosti po opětovném zahájení terapie nedocházelo. Udržení léčebné odpovědi u našich pacientů trvalo v porovnání s výsledky studie Optima delší dobu, průměrně 7 týdnů od poslední aplikace omalizumabu, nejdéle 12 měsíců. Tento rozdíl lze vysvětlit faktem, že dle kritérií studie opětovná léčba omalizumabem začínala již při zhoršení UAS7 > 16 , na rozdíl od našich pacientů, kdy jsme dle úhradových kritérií znovu zahajovali léčbu při zhoršení UAS 7 skóre na hodnoty 28 a vyšší. Kratší dobu udržení léčebné odpovědi jsme zaznamenali u pacientů s kompletní remisí.

Přibývajícím klinickým zkušenostem odhalily úskalí současných úhradových kritérií u pacientů kompletně odpovídajících na terapii omalizumabem. U pacienta se zaznamenanou kompletní remisí před 4., 5. nebo 6. dávkou musíme léčbu ukončit. Terapie se znovu zahajuje v okamžiku opětovného zhoršení UAS7 skóre na 28 a více bodů. Jeden z našich pacientů tak absolvuje již 6. cyklus terapie, léčba je v každém cyklu vzhledem ke kompletní remisi ukončena již po 3 měsících. Paradoxně tak u pacientů, kteří by mohli z dlouhodobé terapie omalizumabem profitovat nejvíce, jsme nuceni lék předčasně vysadit a s opětovným zahájením terapie čekat na progresi stavu k původním hodnotám UAS7 skóre, které odpovídají těžké kopřivce, se všemi odpovídajícími dopady na kvalitu života. Stávající úhradová kritéria tak v současné době nedovolují udržení dlouhodobé kontroly nad nemocí. Dle názoru autorky by byla vhodná revize úhradových kritérií přinejmenším se snížením požadovaného UAS7 skóre při opakování léčebného režimu z 28 a více na 16 a více, což odpovídá definici středně závažné kopřivky (Tab. 1).

Během klinických studií u dospělých a dospívajících pacientů starších 12 let byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolest hlavy a reakce v místě aplikace injekce, včetně bolestivosti,

Obr. 1, 2. Pacientka č. 2 před léčbou omalizumabem, UAS 7 skóre = 37



Obr. 3, 4. Pacientka č. 2 po první aplikaci 4. cyklu omalizumabu, UAS 7 skóre = 0



Tab. 1. Rozdělení kopřivky dle závažnosti (hodnocení UAS7 skóre)

UAS7: 28–42	Těžká chronická spontánní urtikárie s intenzivním svěděním a výsevem > 50 pomfů v průběhu 24 hodin, nebo rozsáhlými urtikariálními ložisky.
UAS7: 16–27	Středně závažná chronická spontánní urtikárie s obtěžujícím, ale nenarušujícím běžnou denní činnost nebo spánek svěděním a počtem pomfů 20–50 za 24 hodin.
UAS7: 7–15	Mírná chronická spontánní urtikárie s mírným svěděním a počtem pomfů do 20 za 24 hodin.
UAS7: 1–6	Stabilizovaná chronická spontánní urtikárie s mírným svěděním, bez pomfů nebo s počtem pomfů < 20 za 24 hodin.
UAS7: 0	Zhojeno: svědění 0, bez pomfů v průběhu 7 dnů.

zduření, zarudnutí a svědění. Mezi méně časté nežádoucí účinky ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) patří dle SPC přípravku faryngitida, posturální hypotenze, zčervenání, alergický bronchospasmus, kašel, příznaky a projevy dyspepsie, průjem, nauzea, onemocnění podobné chřipce, otoky paží, zvýšení hmotnosti, únava, citlivost na světlo, kopřivka,

vyrážka, svědění. U pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem a chronickou spontánní urtikárií (CSU) byly vzácně ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) hlášeny případy parazitárních infekcí, angioedému, otoku laryngu, systémového lupus erythematosus (SLE).

Mezi vzácné, ale nejzávažnější nežádoucí účinky patří anafylaktická reakce. Anafylaktické

reakce byly v klinických studiích vzácné. Nicméně v datech po uvedení přípravku na trh se následně po kumulativním vyhledávání v bezpečnostní databázi našlo celkem 898 případů anafylaxe. Na základě očekávané expozice 566 923 pacientoroků to mělo za následek míru hlášení přibližně 0,20%.

Ve skupině našich pacientů jsme v průběhu léčby zaznamenali pouze ojedinělé mírné a přechodné případy bolesti hlavy, svalů a únavy. Souvislost s aplikací omalizumabu nebyla zcela jednoznačná, nicméně jedna z pacientek i přes výborný efekt ukončila léčbu na vlastní žádost z obavy z možných nežádoucích účinků.

Terapie omalizumabem může být efektivní i v léčbě dalších onemocnění, kde se v etiopatogenezi uplatňuje zvýšená hladina celkového IgE. Studie publikovaná v roce 2014 prezentovala výsledky terapie bulosního pemphigoidu omalizumabem u 6 pacientů, terapie byla úspěšná v 5 případech. Již byla publikována řada kazuistik, nebo studií s malým počtem pacientů, ukazujících, že omalizumab je účinný i v terapii chladové, solární a tlakové kopřivky. Bohužel stávající úhradová omezení SUKLu zatím neumožňují léčbu těchto typů kopřivky omalizumabem v České republice.

Závěr

Autorka prezentuje dvouleté praktické zkušenosti s terapií omalizumabem, který představuje výrazný pokrok v terapii pacientů s těžkou formou chronické spontánní urtikárie. Zároveň poukazuje na úskalí terapie vyplývající ze současných úhradových kritérií, omezujících získání dlouhodobé kontroly nad onemocněním.

LITERATURA

1. Maurer M, Rosén K, Hsin-Ju Hsieh, et al. Omalizumab for the treatment of Chronic Idiopathic or spontaneous Urticaria, N. Engl. J. Med., 2013; 368: 924–925.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. International EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria the 2013 revision: an update: Allergy 2014; 69: 868–887.
3. Yu K, Crew AB, Messingham KAN, et al. Omalizumab therapy

Obr. 5, 6. Pacient č. 1 před 5. cyklem omalizumabu, UAS 7 skóre = 30



Obr. 7, 8. Pacient č. 1 po třetí aplikaci 5. cyklu omalizumabu, UAS 7 skóre = 17



- for bullous pemphigoid, J. Am. Acad. Dermatol. 2014; 71: 468–474.
4. Gulliver W, et al. Omalizumab Dose Step-Up and Treatment Response in Patients With Chronic Idiopathic Urticaria / Chronic Spontaneous Urticaria: Results from the OPTIMA Study. Poster presented at the 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), 13–17 September 2017.
5. Lynde C, et al. Omalizumab Retreatment of Patients With

Chronic Idiopathic Urticaria / Chronic Spontaneous Urticaria Following Return of Symptoms: Primary Results of the OPTIMA Study. Presented at the 26th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), 13–17 September 2017.

6. Bystron J, Huttyrová B. Vyhodnocení účinnosti léčby anti-IgE monoklonální protilátkou nejen u těžkého alergického astmatu. Klin Farmakol Farm 2016; 30(4): 14–18.