

Dlouhodobá terapie omalizumabem u pacienta s těžkou formou chronické spontánní kopřivky

MUDr. Olga Filipovská

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

Článek popisuje dlouhodobou cyklickou terapii omalizumabem u mladého pacienta s těžkou formou chronické spontánní urtikárie, nereagující na celkovou léčbu antihistaminiky ve dvoj- až trojnásobné dávce a nereagující ani na celkovou terapii kortikosteroidy. V průběhu posledních dvou let pacient absolvoval 6 cyklů terapie, pokaždé s výborným efektem.

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

Long-term omalizumab therapy in a patient with severe chronic spontaneous urticaria

Case report describes long-term cyclic therapy with omalizumab in a young patient with a severe form of chronic spontaneous urticaria (CSU), not responding to the treatment of increased dose H1-antihistamines and the corticosteroid therapy. The patient has completed 6 cycles of therapy during last two years, each with an excellent effect.

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

Humanizovaná monoklonální anti IgE protilátka omalizumab (Xolair), primárně určená k terapii pacientů s těžkým perzistujícím alergickým astmatem, byla v roce 2015 schválena k terapii chronické spontánní urtikárie – onemocnění charakterizovaného déle než 6 týdnů trvajícím výsevem pomfů, angioedému, nebo jejich kombinací, bez zjištěného spouštěcího faktoru.

Zpočátku byl přípravek hrazen pouze u těžkých případů CSU s hodnotami UAS 7 skóre 28 a vyššími. Od 1. 6. 2018 došlo k určitému zmírnění úhradových kritérií pro pacienty s chronickou spontánní urtikárií a současným angioedémem, které bezpochyby přineslo lepší úroveň kontroly nad onemocněním u této skupiny pacientů. Dle úhradových kritérií SUKLu, platných od 1. 6. 2018, je omalizumab hrazen jako přídatná terapie k léčbě chronické spontánní urtikárie u pacientů ve věku 12 let a více, kteří splňují jedno ze dvou uvedených kritérií: a) Nedostatečná odpověď po předchozí šestitýdenní konsektivní léčbě H1 antihistaminiky druhé generace, 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 u pacientů, kteří mají i) UAS7 větší nebo rovno 16 a zároveň je u nich přítomen angioedém nebo ii) UAS7 je větší nebo rovno 28. b) Nedostatečná odpověď po předchozí čtyřtýdenní konsektivní léčbě H1 antihistaminiky druhé generace ve standardních dávkách v případě, že z důvodů toxicity, intolerance nebo kontraindikací nelze použít zvýšenou dávku antihistaminik podle předchozího kritéria u pacientů, kteří mají i) UAS7 větší nebo rovno 16 a zároveň je u nich přítomen angioedém nebo ii) UAS7 je větší nebo rovno 28.

Jeden léčebný cyklus terapie omalizumabem představuje 6 podání dávky 300 mg subkutánní injekcí. Omalizumab je podáván ve 4týdenních intervalech. 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 kterých 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.

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 (tj. v týdnu před podáním čtvrté 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/odpověď (UAS7 = 0), není dále v rámci daného léčebného cyklu omalizumab hrazen, a tedy není kompletní 6 dávkový 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 opakování léčby



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(4): 196–198
Článek přijat redakcí: 29. 10. 2018
Článek přijat k publikaci: 6. 11. 2018

Obr. 1.–2. Pacient před 4. cyklem terapie omalizumabem, 1 týden po aplikaci Diprophosu

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.

Popis případu

25letý pacient byl v březnu 2016 hospitalizován na našem oddělení pro těžkou chronickou spontánní urtikárii nereagující na celkovou terapii antihistaminiky a kortikosteroidy. V osobní anamnéze nebyly žádné podstatné skutečnosti, pacient uváděl pouze alergii na srst kočky. První výsev kopřivky měl v lednu 2016 po prodělané viróze se subfebriliemi. Potíže obvykle začínaly pocitem „knedlíku v krku“, následně docházelo k výsevu stěhovavého svědivého exantému.

Zpočátku byl pacient léčen spádovým dermatologem pro diagnózu akutní urtikárie, byla zahájena terapie desloratadinem 5 mg denně, pro nedostatečný efekt byla provedena změna antihistaminika na bilastin 20 mg denně. Dávka bilastinu byla pro nedostatečnou kontrolu nad onemocněním následně zvýšena na dvojnásobek. Při kontrole 3. 2. 2016 byl pacient empiricky léčen azithromycinem 500 mg 1x denně po dobu šesti dní, rovněž byl aplikován Diprophos 1 ml intramuskulárně, v konečném výsledku pouze s krátkodobou úlevou. Od 12. 2. 2016 byl spádovým dermatologem nasazen Prednison v dávce 60 mg denně, s částečnou úlevou od subjektivních potíží, výsev urtik přetrvával, i když

v mnohem menším rozsahu. Dne 26. 2. 2016 byla ve spádu nasazena další antibiotika, pacient užíval amoxicilin 1 g po 12 hodinách. Prednison byl redukován na 40 mg denně, dávka bilastinu byla zvýšena na trojnásobek. Po snížení dávky Prednisonu došlo k opětovnému zhoršení s masivním výsevem pomfů v obličeji a na trupu, následně byl pacient odeslán k léčbě za hospitalizace na naše oddělení.

V laboratorních odběrech byla zjištěná asymptomatická hyperbilirubinémie, dále snížená hodnota FT3, ostatní hormony štítné žlázy a antithyroidální protilátky byly v normě, v krevním obraze byla leukocytóza, zřejmě v rámci terapie Prednisone a polycytemie. Při pátrání po focusech byl proveden RTG VDN a výtěry z krku a nosu, které byly bez patologického nálezu. Panel hepatitid (Anti-HAV IgM, HBsAg, Anti-HCV), ENA, ANA protilátky byly v normě. Byla vyloučena akutní CMV a EBV infekce. Pro intermitentní subfebrilie do 37,8 °C, bylo pokračováno v ambulantně zahájené terapii amoxicilinem celkem 10 dní, v dalším průběhu hospitalizace došlo k ústupu zvýšené teploty. Dále bylo pokračováno v terapii Prednisonem tbl. v dávce 40 mg denně, s postupným snižováním dávky na 10 mg denně. Při této celkové terapii, potencované aplikací bilastinu 20 mg 3x denně, došlo pozvolna k útlumu tvorby nových projevů, pacient udával i ústup subjektivních obtíží charakteru „knedlíku v krku“. Během hospitalizace měl pacient opakovaně bolesti v podbřišku a nauzeu, dle

doporučení gastroenterologa byla provedena gastroduodenofibroskopie, s normálním nálezem. Provedené UZ břicha neukázalo ložiskovou patologii, játra lehce přesahovala oblouk žeberní. Po snížení dávky bilastinu na 40 mg denně a redukcí dávky kortikosteroidů gastrointestinální obtíže ustoupily.

Na ortopantomogramu byl zjištěn neúplný chrup s pokročilou kariesní destrukcí 46 a 36 s nálezem periapikálního projasnění při kořenech destruovaných zubů. Pro recidivující průběh onemocnění trvající déle než 6 týdnů a nepřítomnost spouštěcího faktoru byla diagnóza akutní urtikárie změněna na diagnózu chronická spontánní urtikárie, pacient byl propuštěn s doporučením provedení stomatologického ošetření a vyšetření endokrinologem a dle možnosti postupného vysazování Prednisonu. Následně bylo ambulantně provedeno endokrinologické vyšetření s normálním nálezem a bylo též provedeno stomatologické ošetření fokusů, ke zlepšení kopřivky však nedošlo. Při pokusech o snížení dávky Prednisonu na méně než 10 mg docházelo znovu k masivním výsevům kopřivky. Subjektivně si pacient stěžoval na výrazné svědění.

Pro těžkou chronickou spontánní urtikárii s hodnotami UAS 7 skóre 28, nereagující na terapii antihistaminiky ve dvojnásobné dávce, byla na naší ambulanci v dubnu 2016 u pacienta zahájena celková terapie omalizumabem. Do 10 dnů po první aplikaci u něj došlo k výraznému zlepšení stavu, na kontrole před další aplikací pacient udával výsevy urtik pouze občas, v minimálním rozsahu, svědění bylo minimální. Zlepšení nálezu umožnilo vysadit Prednison po 2 měsících trvalého užívání, dávka bilastinu byla snížena na 20 mg denně, v terapii antihistaminiky pacient pokračoval. UAS 7 skóre před aplikací čtvrté dávky omalizumabu bylo 5. Pacient bez komplikací absolvoval první cyklus terapie, celkem 6 injekcí, poslední injekce byla aplikována 7. 9. 16. Při kontrole s odstupem 2 měsíců dne 10. 11. 2016 byl pacient nadále zhojen, bilastin užíval v dávce 20 mg denně, hodnota UAS 7 skóre byla nulová.

K výrazné recidivě onemocnění s hodnotami UAS 7 skóre 37 došlo o měsíc později, v prosinci 2016. Pacient si zvýšil dávku bilastinu na 40 mg denně, dle doporučení praktického lékaře po dobu jednoho týdne užíval Prednison v dávce 10 mg denně, ale bez výraznějšího efektu. Dne 21. 12. 2016 byl zahájen druhý cyklus terapie

Obr. 3.–4. UAS 7 skóre = 42, hodnoty odpovídají těžké CSU

Xolairem, s velice rychlým zlepšením, kdy již od druhého dne léčby zcela ustoupily jak svědění, tak kopřivka. Prednison pacient vysadil dva dny po první aplikaci omalizumabu, dávku bilastinu znovu snížil na 20 mg denně. Druhý cyklus terapie byl ukončen po třech dávkách, pacient před 4. dávkou dne 16. 3. 17 měl nulovou hodnotu UAS 7 skóre a nesplňoval kritéria k pokračování v léčbě.

Další cyklus Xolairu byl zahájen 11. 5. 2017 po rozsáhlou recidivu kopřivky s UAS 7 skóre 37, která trvala asi 14 dnů. Pacient měl opětovně i pocit „knedlíku v krku“ spolu s polykacími obtížemi, pro které opakovaně jednorázově užíval 20 mg Prednisonu. Dávku bilastinu pacient znovu zvýšil

na 40 mg denně, tento postup opakoval vždy, když docházelo ke zhoršení kopřivky mezi cykly terapie omalizumabem, bohužel s malým efektem na projevy a svědění. Po první dávce došlo do týdne k ústupu projevů a svědění, též došlo k odeznění polykacích obtíží. Před 4. dávkou měl pacient 8. 8. 17 UAS 7 skóre 0, cyklus terapie byl znovu ukončen po 3 aplikacích.

Další recidivu urtikárie měl pacient v září 2017. Pro výrazné zhoršení nereagující na zvýšenou dávku bilastinu byl ošetřen v dermatologické ambulanci ve spádu, 3. 10. 17 byl aplikován intramuskulárně Diprophos, ke stávající medikaci byl přidán Dithiaden, místně pacient aplikoval 2x denně Beloderm krém. I přes aplikaci

Diprophosu, kdy zlepšení dle sdělení pacienta trvalo asi 3 dny, se dostavil do naší ambulance 10. 10. 17 s generalizovanou kopřivkou a s vyplněným dotazníkem UAS 7 s hodnotou 42, což je maximální možná hodnota. Pacient znovu udával pocit „knedlíku v krku“, dušnost negoval. Ve stejný den byl zahájen čtvrtý cyklus terapie. Tento cyklus byl rovněž ukončen předčasně, po 3 aplikacích, pro nulové hodnoty UAS 7 skóre před čtvrtou dávkou.

Pátý a šestý cyklus terapie probíhaly v roce 2018 dle stejného scénáře – dva až tři měsíce po poslední aplikaci omalizumabu se pacient akutně dostavil do naší ambulance s rozsáhlou recidivou urtikárie a svědění, s polykacími obtížemi. Hodnoty UAS 7 skóre byly 38 před zahájením pátého cyklu a 30 před šestým cyklem. Po aplikaci první dávky do týdne docházelo k remisi a oba cykly se ukončily předčasně po 3 aplikacích léku. Poslední dávka omalizumabu byla aplikována 29. 8. 18, při kontrole 26. 9. 18 byl pacient v remisi, nadále užíval bilastin dle požadavku úhradových kritérií. V průběhu dvou let terapie omalizumabem se u něj nevyskytly žádné nežádoucí účinky.

Závěr

Omalizumab představuje vysoce účinnou terapii těžkých forem chronické spontánní urtikárie. Výhodou uvedeného biologika je přetrvávající účinnost i při dlouhodobém opakování jednotlivých cyklů léčby, což potvrzuje i kazuistika našeho pacienta, který v průběhu let 2016–2018 úspěšně absolvoval 6 cyklů terapie.

LITERATURA

1. 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.
2. 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.
3. Nettis E, et al. Efficacy and rapid activity of omalizumab retreatment in chronic spontaneous urticaria, Journal of the American Academy of Dermatology, 2018 Vol. 78, Issue 6, p1211–1213.

4. 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 update: Allergy 2014; 69: 868–887.