

PRIMJENA OMALIZUMABA KOD KRONIČNE SPONTANE URTIKARIJE/ANGIOEDEMA: PREPORUKE, ISKUSTVA I SPOZNAJE

LIBORIJA LUGOVIĆ-MIHIĆ^{1,2}, MIRELA KRIŠTO¹, IVA FERČEK¹, IVA BUKVIĆ^{1,2} i
TOMISLAV DUVANČIĆ^{1,2}

¹Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za kožne i spolne bolesti, Zagreb i

²Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb, Hrvatska

Bolesnici s kroničnom urtikarijom (CU) s izbijanjem urtika dulje od 6 tjedana često doživljavaju probleme zbog nepredvidljivosti pojave urtika, socijalne izolacije, smanjene kvalitete sna zbog pridruženog svrbeža i umora. Kod otprilike polovice bolesnika s kroničnom spontanom/idiopatskom urtikarijom (CSU/CIU) nije identificiran uzrok, ali je utvrđeno da ih 30-50 % stvara IgG autoantitijela usmjerena ili protiv IgE ili njegovih receptora visokog afiniteta (FcεRI). U terapiji CU najčešće se koriste H1 antihistaminici čije se doze mogu povećavati (do 4 tablete/dan), nakon čega je u slučajevima neadekvatnog odgovora, indicirana iduća, treća linija - omalizumab ili (s manjom učinkovitosti) ciklosporin i montelukast. Omalizumab djeluje tako da blokira vezanje IgE na receptor FcεR na površini ciljnih stanica (uključujući mastocite i bazofile), čime se smanjuje ekspresija receptora i oslobađanje medijatora upale. Preporučena doza omalizumaba je 300 mg i daje se subkutanom injekcijom svaka četiri tjedna pri čemu je potrebna periodička procjena potrebe za nastavkom terapije. Liječenje treba provesti tijekom najmanje 3 mjeseca kako bi se mogao procijeniti individualni odgovor bolesnika nakon čega se omalizumab ili ukida (kada nema kliničkog ni funkcijskog poboljšanja) ili nastavlja (u slučaju dobrog odgovora). Omalizumab omogućuje brzu kontrolu simptoma i smanjuje potrebu za lijekovima „za spašavanje“ (sustavnim kortikosteroidima), značajno poboljšava tijek bolesti i kvalitetu života bolesnika.

Ključne riječi: kronična urtikarija, liječenje, omalizumab, kronična spontana/idiopatska urtikarija

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Liborija Lugović-Mihić, dr. med.
Klinika za kožne i spolne bolesti
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Vinogradska cesta 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 385 1 3787, faks: 385 1 3769 067
E-pošta: liborija@gmail.com

UVOD

Kronična urtikarija (CU) nespecifičnog uzroka karakterizirana je spontanom pojavom urtika i/ili angioedema bez vanjskih fizičkih poticaja i označava se kao kronična idiopatska urtikarija (CIU) u SAD ili kronična spontana urtikarija (CSU) u Europi, što uključuje pojavu simptoma na dnevnoj ili gotovo dnevnoj bazi tijekom dulje od 6 tjedana. Pojava CIU/CSU ima značajan učinak na kvalitetu života osobe, utječe na njen psihički/psihološki status i može potaknuti nedostatak energije, socijalnu izolaciju i emocionalni stres, a prateći faktori (poput nepredvidivosti pojave, smanjene kvalitete sna zbog svrbeža i pridruženog umora) sveukupno doprinose smanjenoj kvaliteti života (1-3). Štoviše, CIU/CSU nosi socioekonomski teret zahvaljujući izravnom (liječenje, zdravstveni pregledi), kao i neizravnom utjecaju (smanjena radna sposobnost,

povećana stopa bolovanja, zdravstveni troškovi) (2-4). Bolest najčešće ima produljen tijek i traje 1-5 godina, dok je trajanje dulje od 5 godina zabilježeno u 11-14 % bolesnika.

U otprilike polovice bolesnika s CIU/CSU nije identificiran uzrok stanja, no 30-50 % ih producira IgG autoantitijela usmjerena protiv IgE ili njegovih receptora visokog afiniteta (FcεRI). Unakrsno-povezana autoantitijela usmjerena protiv α-podjedinice receptora FcεRI potiču otpuštanje histamina tijekom degranulacije kožnih mastocita i krvnih bazofila. Također su kod dijela tih bolesnika utvrđena autoantitijela IgE usmjerena protiv tireoperoksidaze (TPO). Dokazano je da 25 % tih bolesnika ima i povišena autoantitijela IgG na TPO i tireoglobulin, među kojima ih dio ima klinički značajan Hashimotov tireoiditis koji je glavna autoimunosna poveznica s CIU/CSU (5-7). Uz to

je kod ove bolesti utvrđena velika učestalost pozitivnih antinuklearnih antitijela (ANA), ali su ona značajna samo kod udruženosti urtika sa simptomima sustavnog eritematoznog lupusa (SLE) ili neke druge autoimune bolesti vezivnog tkiva (8). Kod bolesnika s CIU/CSU također je utvrđena poremećena funkcija bazofila, supresija receptora FcεR povezana s promijenjenom ekspresijom Src homologa 2 (koji sadrži inozitol fosfatazu) i krvna bazopenija. Ova bazopenija se objašnjava migracijom bazofila u kožu tijekom pojave urtikarijske epizode, a povlači se kod regresije urtika (9). Suprimirana funkcija receptora FcεR očituje se smanjenim otpuštanjem histamina, a popravlja se s poboljšanjem stanja kod bolesnika (stanice paradoksalno otpuštaju više histamina)(9). Tako se u remisiji bolesnika s CIU/CSU oporavlja krvna bazopenija i suprimirana funkcija FcεR. Aktivacija bazofila je dodatno pojačana komplementom i stvaranjem C5a. U tih su bolesnika uočene i povišene plazmatske razine metaloproteinaza te aktivacija koagulacijske kaskade i fibrinoliza, iako bez kliničke manifestacije poremećaja hemostaze ili tromboze (10-12). U tome korisnu ulogu ima liječenje omalizumabom jer on smanjuje aktivaciju mastocita i bazofila preko IgE i njegovog receptora FcεR (13). Omalizumab je humanizirano IgE rekombinantno monoklonsko protutijelo koje je već ranije odobreno u liječenju umjerene do teške alergijske astme (u SAD), teške alergijske astme (u EU), a od nedavno i liječenju CIU/CSU od Europske agencije za lijekove i FDA (*US Food and Drug Administration*).

SMJERNICE I PREPORUKE KOD LIJEČENJA KRONIČNE URTIKARIJE

Liječenje CIU/CSU obično započinje redovitim uzimanjem antihistaminika (AH) čije se doze mogu povećavati. Trenutno su zlatni standard nesesedativni H1-AH, koji su u liječenju inicijalne faze i jedini odobreni, ali većina bolesnika na njih unatoč povećanju doze (tri do četiri puta) ne postiže poboljšanje (14). Kod tih bolesnika druge mogućnosti liječenja uključuju: upotrebu H2-AH, antagonista leukotrijenskih receptora (*leukotriene receptor antagonist*, LTRA-montelukast), ciklosporina, sustavnih kortikosteroida (kraće vrijeme), hidroksiklorokina, dapsona, metotreksata, sulfasalazina, intravenskih imunoglobulina i dr. Ni jedan od tih lijekova još nema odobrenje za liječenje CIU/CSU, podatci o njihovoj primjeni su oskudni, a dugotrajna upotreba nekih od njih može biti povezana sa značajnim nuspojavama (14,15). Omalizumab djeluje tako da smanjuje razinu slobodnog IgE i receptora FcεR, ključnih u aktivaciji mastocita i bazofila, suprimira kožne reakcije na alergene putem smanjenja funkcije FcεR u bazofilima i mastocitima.

Najznačajnije se nuspojave javljaju kod primjene sustavnih kortikosteroida: usporavanje rasta u djece, šećerna bolest, arterijska hipertenzija, osteoporoza, glaukom i druge.

Zajedničkom inicijativom Dermatološke sekcije Europske akademije za alergologiju i imunologiju (EAACI), EU-poticajne mreže izvrsnosti, Globalne europske mreže za alergologiju i astmu (GA²LEN), Europskog dermatološkog foruma (EDF) i Svjetske alergološke organizacije (WAO) sa sudjelovanjem predstavnika 21 nacionalne i internacionalne zajednice objavljeno je 2014. g. izvješće o metodama razvoja i revizije smjernica iz 2013. (EAACI/GA²LEN/EDF/WAO) za definiranje, klasifikaciju, dijagnozu i liječenje urtikarije (15). Ove smjernice pokrivaju definiciju i klasifikaciju urtikarije uzimajući u obzir napredak u identificiranju etioloških faktora i patomehanizama (17). Preporučuje se primjena nove verzije klasifikacije revizije smjernica iz 2013. g. te procjena težine primjenom bodovne ljestvice pokazatelja težine bolesti UAS7 (*Urticaria Activity Score*7). Prema tim smjernicama se preporučuje upotreba odobrenog upitnika o kroničnoj urtikariji QoL (*Quality of Life*) (CU-Q2oL) i upitnik o kvaliteti života s angioedemom (AE-QoL) radi procjene oštećenja kvalitete života i praćenja aktivnosti bolesti. Prema smjernicama se u terapiji preporučuje kao prvi izbor upotreba druge generacije H1-AH, dok je terapija drugog izbora njihovo davanje u četverostrukim dozama. Preporučuju se također H2-AH kao dodatna terapija drugoj generaciji H1-AH i moguća alternativa liječenju, no ne kao prva, već druga ili treća linija u algoritmu liječenja. U trećoj liniji liječenja kao dodatak drugoj generaciji H1-AH preporučuje se ciklosporin A, omalizumab ili montelukast. S druge strane, ne preporučuje se upotreba dugodjelujućih sustavnih kortikosteroida u urtikariji. Upotreba istog algoritma liječenja preporučuje se i kod djece sa CIU/CSU te kod trudnica i dojilja. Uzimanje druge generacije H1-AH kontinuirano u najmanjoj potrebnoj dozi je učinkovitije od njihove primjene „na zahtjev“ s povećanjem doze do četiri puta. Također je četverostruka doza učinkovitija od kombiniranja različitih H1-AH u isto vrijeme.

Stoga, prema preporukama Maurera i sur., objavljenima 2015. g. (18) u liječenju CIU/CSU prva i druga linija terapije su nesesedativni H1-AH druge generacije koji djeluju uglavnom na medijatore mastocita pri čemu se u drugoj liniji doze povećavaju do 4 puta. Treća linija, tj. dodatna terapija uključuje omalizumab, ciklosporin i LTRA (montelukast). Pritom LTRA i ciklosporin također djeluju na medijatore mastocita, iako je specifični mehanizam djelovanja montelukasta i dalje nepoznat. Davanjem terapije se cilja glavni aktivirajući signal mastocita, IgE, koji može zaustaviti aktivaciju mastocita. Pošto je IgE-om inducirana akti-

vacija mastocita jedna od ključnih veza između uzroka i simptoma CIU/CSU, anti-IgE terapija značajno poboljšava uspješnost liječenja bolesnika s dugotrajnom, terapijski-rezistentnom bolesti (16,17).

Primjenom ovih preporučenih smjernica u kliničkoj praksi (prva, druga i treća linije terapije) postiže se visoka razina kontrole bolesti i poboljšavaju mnogi aspekti QoL indeksa (19-21).

Dobiveni rezultati prvih provedenih studija ukazali su da omalizumab poboljšava srednju vrijednost ljestvice aktivnosti urtikarije, najranije u drugom tjednu, uz nastavak poboljšanja do 16. tjedna (22). Nakon toga su dodatne studije izvijestile o korisnim učincima omalizumaba kod bolesnika s rezistentnom urtikarijom (23-25). Studije su pokazale i veliku učinkovitost omalizumaba u liječenju teške CIU/CSU s angioedemom koja je refraktorna na H1-AH, sa značajnim i brzim poboljšanjem simptoma angioedema, QoL indeksa, smanjenjem straha od gušenja i smanjenjem rizika za depresiju (26).

OMALIZUMAB U LIJEČENJU BOLESNIKA S KRONIČNOM URTIKARIJOM

Ako se primjenom terapije prema navedenim smjernicama ne postigne zadovoljavajuća kontrola bolesti kod bolesnika s najtežim oblicima CIU/CSU, u trećoj liniji terapije se preporučuje omalizumab. Omalizumab djeluje na način da blokira vezanje IgE na FcεR1 receptor na površini ciljnih stanica (uključujući mastocite i bazofile) smanjenjem ekspresije receptora i oslobađanjem medijatora upale. Pritom se omalizumab kao monoklonsko protutijelo selektivno veže na C3 domenu teškog lanca IgE (mjesto gdje bi se IgE vezao za FcεRI) i tako smanjuje razinu slobodnog IgE u serumu. Budući da vezanje IgE-a na FcεRI receptor određuje razinu ekspresije površinskog FcεRI, smanjuje se FcεRI ekspresija na mastocitima i bazofilima. Učinkovitost omalizumaba povezana je sa smanjenjem FcεRI pozitivnih i IgE pozitivnih bazofila i stanica u koži, čije se razine nakon 12 tjedana terapije omalizumabom približavaju vrijednostima zdravih pojedinaca (27,28). Kod bolesnika s pozitivnim odgovorom na omalizumab, smanjenje FcεRI pozitivnih bazofila se održalo tijekom cijelog trajanja terapije, što nije uočeno kod onih koji nisu odgovarali na terapiju kod kojih su uočene značajno niže bazične vrijednosti FcεRI (28). Stoga se bazična ekspresija FcεRI na bazofilima može smatrati potencijalnim imunskim prediktorom za odgovor na omalizumab (100 %-tna osjetljivost, 73,2 %-tna specifičnost) (28). U jednoj randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji otkriveno je da omalizumab normalizira

i gensku ekspresiju u promijenjenoj koži bolesnika s CIU/CSU, koja tada odgovara razini ekspresije u koži zdravih osoba, u skladu s kliničkim poboljšanjem (27). Novije studije otkrivaju još jedan potencijalni patomehanizam CIU/CSU koji uključuje aktivaciju koagulacijske kaskade intenzitetom sličnim bolesti, a povećane plazmatske razine D-dimera povezane su sa slabim odgovorom na AH i ciklosporin (29). Dokazano je da su kod bolesnika s teškim oblikom CIU/CSU (prije primjene omalizumaba) plazmatske razine D-dimera često povišene, a kod onih koji su odgovorili na lijek značajno opadaju (već nakon prve primjene), dok se ne mijenjaju kod onih koji nisu odgovorili na lijek. Ovo pretpostavlja mogući učinak omalizumaba na koagulacijsku aktivaciju i razgradnju fibrina kod pojedinaca s CIU/CSU (29).

Omalizumab omogućuje brzu kontrolu simptoma, smanjuje potrebu za lijekovima „za spašavanje“ i pomaže bolesnicima, pružajući im izgleda za značajno poboljšanje bolesti. Temeljem procjene kvalitete života povezane sa zdravljem (koristeći *Dermatology Life Quality Indeks* - DLQI i *Skindex-29*) utvrđeno je da omalizumab potiče poboljšanje kvalitete života bolesnika. Praćenje putem DLQI i Skindex procjena otkrilo je značajno poboljšanje kvalitete života bolesnika koji primaju omalizumab (od 45 % do 50 %) u odnosu na one koje su primale placebo (sa 6 % do 11 %) (14). Ipak, 15-20 % bolesnika rezistentnih na AH ne odgovara ni na terapiju omalizumabom pa je za njih jedina preostala učinkovita opcija ciklosporin (odgovor na ciklosporin je 60-70 %) uz pažljivo monitoriranje bolesnika (krvni tlak, bubrežna funkcija) zbog njegove toksičnosti (6,30).

NAČIN PRIMJENE OMALIZUMABA

Prije početka terapije omalizumabom kod bolesnika sa CIU/CSU potrebno je isključiti određene diferencijalne dijagnoze, npr. urtikarijski vaskulitis i urtikarijsku erupciju u autoimunskim sindromima (17). Omalizumab se kod CIU/CSU primjenjuje u dozi od 300 mg supkutanom injekcijom u deltoidno područje nadlaktice svaka četiri tjedna (ne preporučuje se primjenjivati intravenskim ili intramuskularnim putem). Moguća je i primjena u predjelu bedra, ako postoji bilo koji razlog koji sprječava primjenu u deltoidno područje. Iskustvo samoprimjene omalizumaba je ograničeno pa lijek smije primjenjivati samo zdravstveni djelatnik. Liječnicima koji propisuju lijek savjetuje se da periodički ponovno procijene potrebu za nastavkom terapije. Očekuje se da će većina studija potvrditi učinkovitost, sigurnost i povećani omjer koristi i troškova pa bi omalizumab mogao postati metoda izbora liječenja CIU/CSU bolesnika koji ne odgovaraju na H1-AH (31).

Prema sustavnom pregledu literature u kontroliranim i stvarnim uvjetima primjena omalizumaba CIU/CSU u dozi od 300 mg svaka 4 tjedna pokazala se najučinkovitijom i najsigurnijom s postupnim brzim odgovorom u različitim oblicima kronične inducirane urtikarije s nekoliko manjih nuspojava kao i kod trudnica (31,32). U kliničkoj praksi većina bolesnika je dobivala omalizumab tijekom 12 i više mjeseci s postignutim pozitivnim odgovorom i smanjenjem uporabe oralnih kortikosteroida (33). Pritom je prosječno vrijeme potrebno za postizanje stanja bez simptoma (UAS7 u vrijednosti 0) ovakvim načinom primjene iznosilo 12-13 tjedana (34). Jedna studija, međutim, navodi veću učinkovitost kod primjene omalizumaba u dozi od 300 mg svaka 2 tjedna u usporedbi s primjenom svaka 4 tjedna (35). Za postizanje dugoročne kontrole CIU/CSU doziranje omalizumaba i razdoblje između pojedinih aplikacija može biti individualizirano. Takav se pristup pokazao učinkovitim, dobro se tolerira, smanjuje se broj posjeta liječniku pa je primjereniji za bolesnika i isplativiji za sustav (36,37).

Za posebne populacije bolesnika navedene su dodatne upute. Postojeći podatci o primjeni omalizumaba bolesnicima starijima od 65 godina su ograničeni, ali nema podataka koji bi upućivali da stariji bolesnici zahtijevaju različito doziranje od mlađih osoba. Nisu provedena ispitivanja učinka oštećenja funkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku. Budući da u klirensu omalizumaba pri kliničkim dozama dominira retikuloendotelni sustav (RES) nije vjerojatno da će se klirens promijeniti zbog oštećenja funkcije bubrega ili jetre. Iako se kod ovih bolesnika ne preporučuje posebno prilagođavanje doze, omalizumab se treba davati s oprezom. Kod djece ispod 12 godina s CIU/CSU, sigurnost i učinkovitost omalizumaba nije ustanovljena.

Najčešće prijavljivane nuspojave liječenja omalizumabom su glavobolja, artralgiya, infekcije gornjih dišnih puteva, umor, mučnina, lokalne reakcije na mjestu primjene (1,13,25) i prolazno ispadanje kose (38). Najčešće alergijske reakcije na omalizumab su: angioedem ždrijela ili jezika, bronhospazam, hipotenzija, sinkopa, urtikarija. Moguć je i razvoj same anafilaktične reakcije koja se najčešće razvija u roku od 2 sata nakon aplikacije omalizumaba, a javlja se kliničkim znakovima urtikarije, oticanja ždrijela ili jezika.

ZNANSTVENI DOKAZI I KLINIČKE STUDIJE S OMALIZUMABOM

S obzirom da se u liječenju CIU/CSU često ne postiže izlječenje, provedeno je više istraživanja s ciljem poboljšanja uspjeha liječenja. Saini i sur. su 2011.g.

proveli randomiziranu prospektivnu, placebom kontroliranu, dozno-stupnjevanu studiju s jednokratnom dozom omalizumaba kod bolesnika s CIU rezistentnom na H1-AH (25). Pritom je faza II ove studije provedena u SAD (između 12 i 75 godina) i u Njemačkoj (18-75 godina) kod bolesnika s *Urticaria Activity Score*-om (UAS) iznad 7 dana, od 12 ili više, unatoč liječenju AH. Bolesnici su bili randomizirani 1:1:1:1 da prime pojedinačnu supkutanu dozu od 75, 300 ili 600 mg omalizumaba ili placeboa dodanog na stabilnu dozu H1-AH. Početak učinka pojavio se 1-2 tjedna nakon primitka terapije i lijek se dobro podnosio (25). Studija je pokazala kako je omalizumab značajno popravio UAS, s brzim početkom djelovanja koji je potrajao tijekom cijelog liječenja te da pojedinačna doza omalizumaba (od 300 ili 600 mg) omogućava brzo i učinkovito liječenje CIU/CSU rezistentne na H1-AH (25).

God. 2015. Saini i sur. ispitivali su učinkovitost i sigurnost omalizumaba kod bolesnika s CIU/CSU s promjenama unatoč terapiji H1-AH provođenjem randomizirane, dvostruko-slijepo, placebom kontrolirane studije (13). Ova 40-tjedna studija ASTERIA I (*A Study to Evaluate the Efficacy, Response Duration and Safety of Omalizumab*) provedena je kod bolesnika s CIU/CSU rezistentnim na H1-AH u odobrenim dozama. Procjenjivala se učinkovitost i sigurnost supkutane omalizumaba kao dodatne terapije tijekom 24 tjedna (13). Pritom je kod bolesnika (dobi između 12 i 75 godina) primijenjen supkutano omalizumab (75 mg, 150 mg, 300 mg) ili placebo apliciranjem svaka četiri tjedna u razdoblju od 24 tjedna, a praćeni su tijekom 16 tjedana (13). Podatci iz ispitivanja faze II studije ukazuju da je omalizumab ublažio simptome i bio siguran za primjenu kod bolesnika s CIU/CSU (14,22,25). Maurer i sur. su 2013. g. ispitivali omalizumab u liječenju CIU/CSU, pri čemu je u fazi III multicentrične, randomizirane, dvostruko-slijepo studije procijenjena njegova učinkovitost i sigurnost kod bolesnika s umjerenom do teškom CIU/CSU rezistentnom na H1-AH. Uključeno je 323 bolesnika koji su slučajnim odabirom svrstani da prime tri supkutane injekcije omalizumaba u dozama od 75 mg, 150 mg i 300 mg ili placebo uz četiri tjedna razmaka, uz 16-tjedno praćenje. Značajni klinički učinak uočen je kod bolesnika koji su primali 150 mg ili 300 mg omalizumaba smanjenjem svrbeža (od primarnog ishoda - početne vrijednosti tjedne ljestvice svrbeža i u sekundarnom ishodu u 12. tjednu) (14). Kod ove skupine bolesnika zamijećen je početak djelovanja omalizumaba unutar nekoliko tjedana od početka primjene. Pritom je povlačenje svrbeža (nakon 12 tjedana) dulje trajalo kod onih koji su primali veće doze (150 i 300 mg) omalizumaba te nije uočen „*rebound*“ i pogoršanje simptoma nakon prekida terapije (14). Kaplan i sur. su 2013.g. ispitivali omalizumab kod bolesnika sa CIU/CSU una-

toč standardnoj terapiji radi određivanja sigurnosti i učinkovitosti 24-tjednog liječenja omalizumabom, u dozama i do četiri puta većima od odobrenih, zajedno s H2-AH i/ili LTRA (39). Rezultati su pokazali da se omalizumab dobro podnosi, smanjio je manifestacije CIU/CSU rezistentne na H1-AH (u dozama do 4 puta većima od odobrenih) zajedno s H2-AH i/ili LTRA (39).

Postoje iskustva i s liječenjem CIU/CSU IgE autoantitijelima protiv TPO. Tako su Maurer i sur. 2011. g. ispitivali učinkovitost i sigurnost omalizumaba kod bolesnika s CSU s IgE autoantitijelima protiv TPO u svojoj multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, placebo kontroliranoj studiji (1). Potpuno povlačenje urtika, svrbeža i angioedema primijećeno je kod 70,4 % bolesnika na omalizumabu, u usporedbi sa samo 4,5 % bolesnika u placebo skupini, uz podjednaku stopu nuspojava. Rezultati studije ukazuju da je omalizumab učinkovita opcija liječenja za bolesnike sa CIU/CSU IgE autoantitijelima protiv TPO refraktornom na konvencionalnu terapiju. Prema procjeni simptoma od bolesnika, više od polovice onih u omalizumab skupini bilo je bez simptoma na kraju studije, u usporedbi s otprilike desetinom onih u placebo skupini (1). To odgovara rezultatima Kaplana i sur. iz 2008. g. koji su proučavali učinak omalizumaba kod 12 bolesnika s autoimunom CU rezistentnom na AH, pri čemu ih je oko 60 % postiglo remisiju do kraja 16-tjednog razdoblja liječenja (40). Svi postupci u studiji bili su sigurni i dobro tolerirani, a ukupna stopa nuspojava bila je slična i kod placeba i kod omalizumaba. Najučestalije nuspojave bile su: nazofaringitis, proljev i glavobolja. Dok su se kod bolesnika s respiratornim alergijskim bolestima nakon supkutane aplikacije omalizumaba javili lokalni simptomi na mjestu injekcije (najčešće hematomi i svrbež) te anafilaksija (s bronhospazmom, hipotenzijom ili sinkopom), takve nuspojave su u ovih bolesnika bile minimalne. Učinak omalizumaba potvrđen je svim mjerenjima ishoda, a potvrđena je i njegova korisnost kod bolesnika sa CIU/CSU s visokim razinama IgE autoantitijelima usmjerenih prema TPO (1). Ipak, malo se zna što predodređuje odgovor na omalizumab (41). Prema dosadašnjim analizama utvrđena su dva moguća odgovora na omalizumab: brzi (unutar 4-6 tjedana) i spori (unutar 12-16 tjedana) (34). Tako Ertas i sur. navode da bolesnici s CIU/CSU imaju različit obrazac odgovora na omalizumab: brza nasuprot spore remisije te kompletna nasuprot parcijalne remisije kao i bez odgovora (42). Pretpostavljaju da bi spol bolesnika mogao biti odgovoran za različite odgovore – žene češće nisu odgovarale na terapiju, ali razlog nije poznat (42). Moguće je da je to stoga što većina žena ima autoimunosnu CIU/CSU što je dokazano kožnim autolognim serumskim testom (*autologous serum skin test*, ASST) (43). Gericke i sur. navode da postoji značajna veza između pozi-

tivnog testa otpuštanja histamina iz bazofila (*basophile histamine release assay*, BHRA) i pozitivnog ASST-a i razdoblja do regresije simptoma pod utjecajem omalizumaba (44). Uzimajući to u obzir bolesnici s dokazanom serumskom aktivnosti preko bazofila (*basophil activating serum activity*, BASA) imaju manju šansu za kompletan i brz odgovor na primjenu omalizumaba (44,45). Činjenica da pozitivan test BHRA predviđa spor odgovor na omalizumab ukazuje na to da omalizumab djeluje putem smanjenja ekspresije FcεRI (44).

Visoke vrijednosti IgE povezane su s brzim recidivom nakon prekida terapije omalizumabom što upućuje da su simptomi bolesti vjerojatno nastali aktivacijom mastocita djelovanjem IgE protutijela (42). Stoga bi prekid provođenja terapije prije tri mjeseca mogao biti preran i potencijalno ugrožavati prigodu za kontrolom bolesti kod onih kojima je potrebno dulje vrijeme da odgovore na terapiju (34). Bolji odgovor na omalizumab je primijećen kod onih s negativnim BHRA, izostankom angioedema, kod onih koji nisu ranije uzimali sustavne imunosupresive, kod početka bolesti u kasnijoj dobi i kod kraćeg trajanja bolesti (38). Pritom je (prema Ferreru i sur. 2017. g.) potrebno liječenje tijekom bar 6 mjeseci da se zaključi da bolesnik ne odgovara na terapiju omalizumabom (46). Ipak, kod bolesnika s parcijalnim odgovorom na omalizumab može se postići potpuni odgovor individualnim doziranjem, tj. povećanjem doze omalizumaba ili smanjenjem intervala doziranja. Primjerice, neki bolesnici mogu doživjeti recidiv prema kraju intervala od 4 tjedna između dvije doze pa bi u njih bilo korisno razmotriti skraćivanje intervala doziranja. Ako je potpuni odgovor postignut nakon 3-6 mjeseci, savjetuje se razmotriti smanjivanje doze omalizumaba, povećanje intervala doziranja ili ukidanje omalizumaba radi utvrđivanja spontane remisije. Ako nema odgovora ni nakon 6 mjeseci, preporučuje se ukidanje omalizumaba i razmatranje alternativnih terapijskih opcija (46).

Kod bolesnika koji su dobro odgovorili na terapiju, u slučaju recidiva, omalizumab se može ponovno uvesti s jednakim stupnjem kontrole simptoma (47,48). Klinički, većina bolesnika s CIU/CSU koji prestanu uzimati omalizumab imaju recidiv unutar nekoliko mjeseci nakon zadnje aplikacije lijeka, a nakon ponovnog uvođenja dolazi do brze remisije (42). Trenutno je nejasno koje su karakteristike bolesnika povezane s recidivom ili vremenom do recidiva nakon prekida terapije omalizumabom (42). Iako serumske vrijednosti ukupnog IgE nisu relevantne za vjerojatnost odgovora na primjenu omalizumaba ili za vrijeme potrebno do odgovora, one koreliraju s vremenom do recidiva nakon prekida terapije omalizumabom (42,44). Do recidiva brže dolazi kod onih bolesnika koji imaju visoke IgE vrijednosti (>100 IU/mL) u usporedbi s onima koji imaju normalne. Stoga, mjerenje razine IgE

prije početka terapije omalizumabom može pomoći u predviđanju i izbjegavanju brzog recidiva kod bolesnika koji moraju ili žele prekinuti terapiju omalizumabom (42). Potencijalno objašnjenje uključuje faktore koji moduliraju brzinu oporavka razine IgE i vraćanja na relevantne vrijednosti kao što je IgE proizvodnja i poluzivot omalizumaba (49).

ZAKLJUČAK

Omalizumab kod bolesnika s CIU/CSU dokazano smanjuje broj egzacerbacija, osobito onih koje zahtijevaju hitnu intervenciju, poboljšava kvalitetu života bolesnika, uz minimalnu učestalost nuspojava usporedivu s placebom. Time se smanjuje ili prekida potreba za korištenjem sustavnih kortikosteroida ili drugih lijekova s nuspojavama te smanjuju troškove dijagnostike i liječenja značajnih nuspojava.

L I T E R A T U R A

1. Maurer M, Altrichter S, Bieber T i sur. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(1): 202-9.
2. O'Donnell BF. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 89-104.
3. Staubach P, Dechene M, Metz M. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 557-61.
4. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GALEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317-30.
5. Sugiyama A, Nishie H, Takeuchi S, Yoshinari M, Furue M. Hashimoto's disease is a frequent comorbidity and an exacerbating factor of chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015; 43: 249-53.
6. Kaplan AP. Chronic spontaneous urticaria: pathogenesis and treatment considerations. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9(6): 477-82.
7. Lugović-Mihić L, Duvančić T. The role of immunotherapy in the prevention of allergic diseases. *Acta Med Croatica* 2011; 65(2): 195-201.
8. Viswanathan RK, Biagtan MJ, Mathur SK. The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 337-41.
9. Oliver ET, Sterba PM, Saini SS. Interval shifts in basophil measures correlate with disease activity in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2015; 70: 601-3.
10. Kessel A, Bishara R, Amital A i sur. Increased plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are associated with the severity of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 221-5.
11. Fujii K, Usuki A, Kan-No Y, Ohgou N. Elevation of circulating thrombin-antithrombin III complex and fibrin degradation products in urticaria: a laboratory finding unrelated to intravascular coagulopathy. *J Dermatol* 2008; 35: 308-10.
12. Lugović L, Lipozenčić J. Values of complement, T- and B-Lymphocytes and immune complexes in sera of patients with skin allergies. *Acta Med Croatica* 1998; 52: 203-8.
13. Saini S, Bindslev-Jensen C, Maurer M i sur. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Invest Dermatol* 2015; 135: 67-75.
14. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ i sur. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 924-35.
15. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C i sur. Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009(a); 64: 1417-26.
16. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C i sur. Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009(b); 64: 1427-43.
17. Zuberbier T, Aberer W, Asero R i sur. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014; 69: 868-87.
18. Maurer M, Church MK, Gonçalo M, Sussman G, Sánchez-Borges M. Management and treatment of chronic urticaria. *JEADV* 2015; 29 (Suppl.3): 16-32.
19. Sánchez J, Zakzuk J, Cardona R. Evaluation of a guidelines-based approach to the treatment of chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(1): 177-82.
20. Finlay AY, Kaplan AP, Beck LA. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(10): 1715-21.
21. Larrea-Baca I, Gurpegui-Resano M. Improvement in the quality of life of patients with chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab in real life. *Enferm Clin* 2017; 27(6): 361-8.
22. Gober LM, Sterba PM, Eckman JA, Saini SS. Effect of Anti-IgE (omalizumab) in chronic idiopathic urticaria (CIU) patients. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(supl): S147.
23. Magerl M, Staubach P, Altrichter S i sur. Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(supl): S147.
24. Metz M, Altrichter S, Ardelean E i sur. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urti-

caria. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 154: 177-80.

25. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ i sur. A randomized, placebo-controlled, dose ranging study of single-dose omalizumab in patients with H₁-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(3): 567-73.

26. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N i sur. Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data. *Allergy* 2018; 73(3): 576-84.

27. Metz M, Staubach P, Bauer A i sur. Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of FcεRI-positive cells in the skin. *Theranostics* 2017; 7(5): 1266-76.

28. Deza G, Bertolín-Colilla M, Pujol RM i sur. Basophil FcεRI expression in chronic spontaneous urticaria: a potential immunological predictor of response to omalizumab therapy. *Acta Derm Venereol* 2017; 97(6): 698-704.

29. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Cugno M. D-dimer plasma levels parallel the clinical response to omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2017; 172(1): 40-4.

30. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy* 2010; 65: 1478-82.

31. Tonacci A, Billeci L, Pioggia G, Navarra M, Gangemi S. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic urticaria: systematic review of the literature. *Pharmacotherapy* 2017; 37(4): 464-80.

32. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci* 2014; 73(1): 57-62.

33. Wang L, Ke X, Kavati A i sur. Real-world treatment patterns and outcomes of omalizumab use in patients with chronic idiopathic urticaria. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(1): 35-9.

34. Kaplan A, Ferrer M., Bernstein J.A. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 474-81.

35. Clark JJ, Secrest AM, Hull CM i sur. The effect of omalizumab dosing and frequency in chronic idiopathic urticaria: retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(6): 1274-6.

36. Pinto Gouveia M, Gameiro A, Pinho A, Gonçalves M. Long-term management of chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42(7): 735-42.

37. Uysal P, Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(3): 914-5.

38. Ghazanfar M, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol* 2016; 175: 404-6.

39. Kaplan A, Ledford D, Ashby M i sur. Omalizumab in patients with symptomatic chronic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(1): 101-9.

40. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(3): 569-73.

41. Zhao Z, Ji C, Yu W i sur. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1742-50.

42. Ertas R, Ozyurt K, Ozlu E i sur. Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumab-discontinued chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(6): 1749-51.

43. Asero R. Sex differences in the pathogenesis of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 425-6.

44. Gericke J, Metz M, Ohanyan T i sur. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1059-61.

45. Palacios T, Stillman L, Borish L, Lawrence M. Lack of basophil CD203c-upregulating activity as an immunological marker to predict response to treatment with omalizumab in patients with symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 529-30.

46. Ferrer M, Boccon-Gibod I, Gonçalves M i sur. Expert opinion: defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol* 2017; 27(5): 455-63.

47. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 288-90.

48. Bongiorno MR, Crimi N, Corrao S i sur. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria in clinical practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117(6): 703-7.

49. Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, Lowe PJ. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 107-13.

SUMMARY

APPLICATION OF OMALIZUMAB IN CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA/ANGIOEDEMA: RECOMMENDATIONS, EXPERIENCE AND PERCEPTIONS

L. LUGOVIĆ-MIHIĆ^{1,2}, M. KRIŠTO¹, I. FERČEK¹, I. BUKVIĆ^{1,2} and T. DUVANČIĆ^{1,2}

¹*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Dermatovenereology, Zagreb and*

²*University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb, Croatia*

Patients with chronic urticaria (CU), with hives for more than 6 weeks, often experience problems with the unpredictability of hives, social isolation, decreased sleep quality due to associated itchiness and fatigue. In almost half of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria (CIU/CSU) the cause of the condition was undetermined but 30%-50% of patients were found to produce IgG autoantibodies directed against IgE or its high affinity receptors (FcεRI). H1 antihistamines are commonly used in CU therapy, with doses up to 4 tablets *per day*, followed by a third-line omalizumab or (with less efficacy) cyclosporine and montelukast when there is no adequate response. Omalizumab acts by blocking IgE binding to the FcεR receptor on target cell surface (including mastocytes and basophils), thereby reducing receptor expression and releasing inflammatory mediators. The recommended dose of omalizumab is 300 mg and is administered subcutaneously by injection every four weeks, requiring periodic assessment of the need for further therapy. Treatment should be performed for at least 3 months to evaluate the individual patient response, after which omalizumab is either continued or stopped (in case of insufficient clinical or functional response). Omalizumab provides rapid symptom control, reduces the need for 'rescue' medicines (systemic corticosteroids), and significantly improves the patient quality of life.

Key words: chronic urticaria, therapy, omalizumab, chronic idiopathic/spontaneous urticaria