

Zastosowanie omalizumabu w leczeniu pokrzywki

Omalizumab in the treatment of urticaria

JOANNA DAWICKA, ALEKSANDRA WILKOWSKA, ROMAN NOWICKI

Klinika Dermatologii Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Pokrzywka to jedna z najczęstszych chorób dermatologicznych, charakteryzująca się nagłym pojawianiem się bąbli, obrzęku naczynioruchowego lub obu tych objawów jednocześnie. Pokrzywkę przewlekłą, która utrzymuje się przez okres co najmniej 6 tygodni, dzieli się na pokrzywkę przewlekłą spontaniczną (PPS) oraz pokrzywkę wywołaną. PPS w sposób istotny obniża jakość życia. Według najnowszych wytycznych leczeniem I rzutu w pokrzywce są leki przeciwhistaminowe anty-H1 drugiej generacji. Jeżeli terapia jest nieskuteczna, należy czterokrotnie zwiększyć dawkę tych leków (leczenie II rzutu). Rekomendowane leczenie III rzutu obejmuje dołączenie do leków przeciwhistaminowych omalizumabu, cyklosporyny A lub montelukastu. Omalizumab to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z wolnym IgE. Stosowany dotychczas w leczeniu astmy, omalizumab w 2014 r. został zarejestrowany w leczeniu PPS. Kontrolowane badania kliniczne udowodniły, że omalizumab jest dobrze tolerowany oraz skutecznie zmniejsza nasilenie świądu i ilość bąbli pokrzywkowych. Omalizumab jest bezpiecznym i skutecznym lekiem w leczeniu pacjentów z PPS, którzy nie odpowiadają na wysokie dawki leków przeciwhistaminowych.

Słowa kluczowe: pokrzywka przewlekła spontaniczna, anti-IgE, omalizumab, przeciwciała monoklonalne

Summary

Urticaria is one of the most common dermatological diseases, characterised by the sudden appearance of wheels, angioedema, or both. Chronic urticaria, the symptoms of which last for at least 6 weeks, is divided into chronic spontaneous urticaria (CSU) and inducible urticaria. CSU significantly impairs the quality of life. According to the latest guidelines the first line treatment of urticaria are the second-generation H1-antihistamines. If the therapy is ineffective, the doses should be increased up to four times the licensed dose (the second line treatment). The recommended third-line treatment includes add-on therapy with omalizumab, cyclosporine A or montelukast. Omalizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody that binds free IgE. In 2014 omalizumab, so far applied in the treatment of asthma, was registered for the treatment of CSU. Well-controlled clinical trials proved that omalizumab is well-tolerated and highly effective in reducing the itching severity as well as the number of wheals. Omalizumab is a safe and effective drug in the treatment of patients with CSU who remain symptomatic despite the high doses of second-generation antihistamines.

Keywords: chronic spontaneous urticaria, anti-IgE, omalizumab, monoclonal antibody

© Alergia Astma Immunologia 2015, 20 (4): 218-222

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 03.11.2015

Adres do korespondencji / Address for correspondence

prof. dr hab. n. med. dr h.c. Roman Nowicki

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

tel. 058 349 25 90, fax 58 349 25 86

e-mail: rnowicki@gumed.edu.pl

Wstęp

Pokrzywka to jedna z najczęściej występujących chorób skóry, którą charakteryzuje obecność bąbli, obrzęku naczynioruchowego lub obu tych objawów jednocześnie [1]. Cechą typową bąbli pokrzywkowych jest ich nagłe pojawianie się oraz szybkie ustępowanie objawów (w ciągu 24 h). Obrzęk naczynioruchowy może utrzymywać się do 72h. Powstanie bąbla pokrzywkowego jest spowodowane ogniskowym obrzękiem skóry, któremu towarzyszy uczucie świądu. W obrzęku naczynioruchowym obrzęk dotyczy skóry właściwej i tkanki podskórnej. Często obejmuje on błony śluzowe i zazwyczaj towarzyszy mu ból. W zależności od czasu trwania objawów wyróżnia się pokrzywkę ostrą oraz pokrzywkę przewlekłą. Pokrzywkę, której objawy utrzymują się lub nawracają przez okres dłuższy niż 6 tygodni nazywamy pokrzywką przewlekłą. Według klasyfikacji z 2014 r. pokrzywkę przewlekłą dzieli się na pokrzywkę przewlekłą spontaniczną (PPS) o znanej lub nieznannej przyczynie oraz na pokrzywkę wywołaną, do której należą: dermografizm objawowy, pokrzywka z zimna, pokrzywka z ciepła, pokrzywka słoneczna,

pokrzywka opóźniona z ucisku, obrzęk naczynioruchowy związany z wibracją, pokrzywka cholinergiczna, pokrzywka kontaktowa i pokrzywka wodna [1].

Patomechanizm pokrzywki

Dokładny patomechanizm pokrzywki nie jest znany, niewątpliwie jednak kluczową rolę odgrywają w nim komórki tuczne. Do ich pobudzenia dochodzi na drodze szeregu mechanizmów, zarówno immunologicznych (np. IgE-zależnych, autoimmunologicznych, związanych z aktywacją dopełniacza) jak i nieimmunologicznych (bodźce fizyczne, bezpośrednia degranulacja, czynniki neurogenne). W wyniku pobudzenia komórki tuczne uwalniają szerokie spektrum mediatorów, zarówno preformowanych (m.in. histamina, czynniki chemotaktyczne dla neutrofilów i eozynofików, heparyna), jak i wytwarzanych bezpośrednio po aktywacji (leukotrieny, prostaglandyny, czynnik aktywujący płytki - *platelet activating factor*, PAF). Podczas degranulacji komórki tucznych wyzwalane są również liczne cytokiny, m.in.

interleukina 4 i 8, czynnik martwicy nowotworów (*Tumor Necrosis Factor*, TNF). Uwolnienie tych mediatorów powoduje rozszerzenie i wzrost przepuszczalności naczyń, przesiękanie osocza oraz napływ komórek stanu zapalnego [1]. W efekcie dochodzi do powstania ograniczonego obrzęku skóry właściwej czyli powstania bąbla. Aktywacja czuciowych włókien nerwowych przyczynia się do powstania świądu.

Epidemiologia

Prawdopodobieństwo wystąpienia co najmniej jednego epizodu pokrzywki w ciągu całego życia wynosi ok. 25% [2]. Zdecydowana większość przypadków to pokrzywka ostra. Częstość występowania PPS w populacji wynosi, w zależności od publikacji od 0,11% do 1% [2-3]. Prawdopodobieństwo zachorowania na pokrzywkę przewlekłą w ciągu całego życia jest szacowane na ok. 1,8% [4]. Około dwie trzecie chorych stanowią kobiety i choroba częściej ma u nich cięższy przebieg [3]. Według Gaig i wsp. u około połowy pacjentów objawy pokrzywki przewlekłej ustępują w ciągu 12 tygodni, u 80% w ciągu roku; powyżej 5 lat utrzymują się u 11,3% chorych [5]. W literaturze opisano pojedyncze przypadki pokrzywki przewlekłej utrzymującej się przez okres 50 lat [2]. Jak wynika z badań amerykańskich, roczny koszt opieki zdrowotnej pacjenta z PPS wynosi ok. 9 000 USD, co stanowi istotnie więcej niż średnia krajowa wynosząca ok. 6 800 USD [3].

Wpływ pokrzywki przewlekłej na jakość życia

Jakość życia pacjentów cierpiących na PPS jest w istotny sposób obniżona. O'Donnel wykazał, iż jest ona porównywalna do jakości życia pacjentów z chorobą niedokrwienną serca [6]. Inne badania pokazują, że jakość życia pacjentów z PPS jest obniżona w co najmniej takim samym stopniu co jakość życia chorych na łuszczycę czy atopowe zapalenie skóry [7]. Objawy związane z pokrzywką przewlekłą zmniejszają produktywność chorych w szkole i/lub pracy o ok. 25-30% [8].

Narzędziem zalecanym do oceny jakości życia u chorych na pokrzywkę jest Kwestionariusz Jakości Życia w Pokrzywce Przewlekłej (*Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*, CU-Q2oL), zatwierdzony również w polskiej wersji językowej [1]. Istnieją również specjalne skale służące do oceny stopnia nasilenia objawów pokrzywki. Wytyczne z 2014r. zalecają użycie Skali Średniego Nasilenia Objawów Pokrzywki w ciągu 7 dni (*Average Urticaria Activity Score for 7 days*, UAS7), w której pacjent dokonuje codziennej, samodzielnej oceny intensywności odczuwanego świądu oraz ilości bąbli pokrzywkowych, a wynik stanowi podsumowanie z 7 kolejnych dni [1].

Diagnostyka pokrzywki

Ponieważ pokrzywka jest chorobą o bardzo zróżnicowanej etiologii, jej diagnostyka przysparza wiele trudności. W pokrzywce ostrej nie zaleca się wykonywania żadnych rutynowych badań diagnostycznych [1]. Obecnie obowiązujące wytyczne EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology / Global Allergy and Asthma European Network / European Dermatology Forum / World Allergy Organization*) dotyczące definicji, klasyfikacji, rozpoznania i leczenia pokrzywki w przypadku PPS rutynowo zalecają jedynie wykonanie morfologii i OB lub CRP. Podkreśla się rolę dokładanie zebranego wywiadu lekarskiego i zlecenia bardziej szczegółowych badań na jego podsta-

wie. Do rozszerzonych procedur diagnostycznych należy poszukiwanie utajonych infekcji (wywołanych m.in. przez: *H. pylori*, gronkowce, paciorkowce, *Yersinia*, *Giardia lamblia* i wiele innych – w zależności od czynników ryzyka i regionu geograficznego), badania w kierunku reakcji nadwrażliwości typu I, oznaczanie funkcjonalnych autoprzeciwciał, poziomu hormonów tarczycowych i autoprzeciwciał tarczycowych, testy skórne, fizykalne próby prowokacyjne, śródskórny test z surowicą autologiczną, poziom tryptazy, pobranie wycinka skóry oraz zastosowanie 3-tygodniowej diety eliminacyjnej wolnej od pseudoalergenów [1].

Leczenie

Celem leczenia pokrzywki jest osiągnięcie pełnej kontroli objawów z zastosowaniem możliwie najbezpieczniejszych metod terapii [1]. Jeżeli czynnik wywołujący pokrzywkę jest znany należy go wyeliminować z otoczenia lub unikać ekspozycji. W przypadku leków zaleca się odstawienie podejrzanego leku lub jego zamiana na lek z innej grupy terapeutycznej. W leczeniu objawowym pokrzywki lekami pierwszego rzutu są leki przeciwhistaminowe anty-H1 II generacji takie jak: cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, rupatadyna, bilastyna [1]. Ze względu na długotrwałe działanie sedacyjne, liczne interakcje z innymi lekami, zakłócanie fazy snu REM oraz negatywny wpływ na zdolność uczenia się odradza się stosowania leków przeciwhistaminowych I generacji [1].

Gdy objawy utrzymują się po 2 tygodniach leczenia należy zwiększać dawki leków przeciwhistaminowych maksymalnie do 4-krotnej zalecanej przez producenta dawki [1]. Odradza się stosowania różnych leków przeciwhistaminowych w tym samym czasie. Jeżeli pomimo zastosowanego leczenia objawy utrzymują się przez kolejne 1-4 tygodni, należy rozważyć włączenie terapii trzeciego rzutu, która obejmuje dołączenie do leków przeciwhistaminowych omalizumabu, montelukastu lub cyklosporyny A [1]. Badania udowodniły wysoką skuteczność cyklosporyny A w leczeniu PPS [9-10], jednakże ze względu na stosunkowo wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lek ten jest zalecany głównie u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby opornych na inne metody leczenia [1]. Montelukast jest lekiem o wysokim profilu bezpieczeństwa i tanim, ale jakość badań naukowych oceniających jego skuteczność w leczeniu PPS jest niska [1]. W przypadku zaostrzeń choroby wytyczne dopuszczają możliwość włączenia krótkiego, nie przekraczającego 10 dni, kursu glikokortykosteroidów. Takie postępowanie może spowodować zmniejszenie aktywności choroby i skrócenie okresu trwania zaostrzenia [11]. Wydłużanie glikokortykosteroidoterapii ogólnej jest odradzane ze względu na duże ryzyko rozwoju działań niepożądanych.

Omalizumab i jego zastosowanie w leczeniu pokrzywki

Omalizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-IgE. Wiąże się on z wolnym IgE tworząc biologicznie nieaktywne kompleksy, niezdolne do wiązania receptora o wysokim powinowactwie dla IgE (FcεRI), który jest obecny na komórkach tucznych i bazofilach, i którego aktywacja powoduje ich degranulację [12]. W efekcie dochodzi do spadku poziomu wolnego IgE.

Omalizumab przyczynia się również do zmniejszenia ekspresji receptorów FcεRI na komórkach tucznych i bazofilach, a co za tym idzie ich stabilizacji poprzez podwyższenie progu

ich pobudliwości. U części pacjentów z PPS wykazano obecność autoprzeciwciał w klasie IgE przeciwko tyreoperoksydazie tarczycowej [13]. U tych chorych wiązanie wolnych IgE przez omalizumab wydaje się być głównym mechanizmem działania. Ponadto badania wskazują, że omalizumab powoduje również zmniejszenie uwalniania mediatorów zapalnych i ograniczenie napływu komórek prozapalnych [12].

Dotychczas omalizumab był stosowany w leczeniu ciężkiej astmy oskrzelowej u dorosłych i dzieci powyżej 6 roku życia. W 2014r. omalizumab został zatwierdzony przez *US Food and Drug Administration* (FDA) oraz *European Medicines Agency* (EMA) w leczeniu PPS opornej na terapię lekami przeciwhistaminowymi u dorosłych i dzieci powyżej 12 roku życia [14]. W przeciwieństwie do terapii astmy, w PPS dawka leku jest stała, nie zależy od masy ciała pacjenta ani od wyjściowego poziomu całkowitego IgE. Zarejestrowana w Europie dawka to 300 mg podawane podskórnie co 4 tygodnie.

W ciągu ostatnich lat ukazało się wiele publikacji opisujących przypadki pozarejestrowanego zastosowania omalizumabu w wielu chorobach, których patogenezą jest potencjalnie związana z IgE, takich jak alergiczny nieżyt nosa, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, anafilaksja, zapalenie spojówek, alergja pokarmowa, alergja na leki, astma niezwiązana z atopią, atopowe zapalenie skóry, zespół Churg-Strauss, eozynofilowe zapalenie ucha środkowego, przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, pemfigoid pęcherzowy, wyprysk kontaktowy [15]. W literaturze istnieją także doniesienia o skuteczności omalizumabu w innych niż PPS rodzajach pokrzywki, takich jak pokrzywka słoneczna [16-17], pokrzywka cholinergiczna [18], pokrzywka z zimna [19], pokrzywka z ciepła [20] czy dermatografizm objawowy [21].

Pierwszym badaniem na większej grupie chorych dotyczącym zastosowania omalizumabu w pokrzywce przewlekłej było badanie kliniczne II fazy MYSTIQUE, którego wyniki zostały opublikowane w 2011r. przez Saini i wsp. [22]. Oceniono w nim skuteczność jednorazowej podaży omalizumabu w dawce 75 mg, 300mg i 600 mg w porównaniu do placebo. Do badania włączono 90 pacjentów w wieku 12-75 lat z PPS nie odpowiadających na leczenie lekami anty-H1. U pacjentów, którym podano omalizumab w dawce 300 mg i 600 mg stwierdzono istotne zmniejszenie nasilenia aktywności pokrzywki mierzone wskaźnikiem UAS7.

W późniejszych latach ukazały się wyniki trzech badań klinicznych III fazy: ASTERIA II, GLACIAL i ASTERIA I. Do badania ASTERIA II włączono 323 pacjentów z PPS nie odpowiadających na leczenie lekami przeciwhistaminowymi anty-H1 w zalecanych przez producenta dawkach [23]. Badanych przydzielono do grup otrzymujących 75 mg, 150 mg, 300 mg omalizumabu lub placebo w odstępach 4-tygodniowych. Łącznie podano 3 dawki leku. W 12 tygodniu leczenia w grupach otrzymujących 150 mg oraz 300 mg omalizumabu odnotowano istotny spadek nasilenia świądu mierzony Wskaźnikiem Nasilenia Świądu (*Itch Severity Score*, ISS).

Kaplan i wsp. w badaniu GLACIAL oceniali bezpieczeństwo i skuteczność 24-tygodniowej terapii omalizumabem u 336 pacjentów z PPS nie reagujących na leki przeciwhistaminowe w czterokrotnie większych niż zalecane przez producenta dawkach w skojarzeniu z lekami anty-H2 i/lub antagonistami receptorów leukotrienowych [24]. Badani zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej co 4 tygodnie 300mg omalizumabu lub placebo. Częstość występowania działań niepożądanych oraz stopień ich ciężkości były podobne w obu grupach. Odnotowano istotne zmniejszenie nasilenia

świądu u pacjentów otrzymujących lek w porównaniu z grupą placebo. Poprawa utrzymywała się podczas leczenia; po średnio 14 tygodniach od odstawienia leku obserwowano nawrót objawów pokrzywki porównywalny do grupy placebo.

W badaniu ASTERIA I obserwowano 319 pacjentów z PPS niekontrolowaną przez leki przeciwhistaminowe anty-H1 w zarejestrowanych dawkach [25]. Chorzy otrzymali łącznie 6 iniekcji placebo lub omalizumabu w dawce 75 mg, 150 mg lub 300 mg co 4 tygodnie. W 12 tygodniu leczenia u 52% pacjentów otrzymujących omalizumab w dawce 300 mg (vs 11% w grupie placebo) udało się uzyskać dobrą kontrolę objawów definiowaną jako spadek UAS7 do 6 lub mniej punktów. 36% pacjentów otrzymujących 300 mg omalizumabu osiągnęło całkowitą remisję objawów pokrzywki (UAS7=0) w porównaniu do zaledwie 9% w grupie placebo.

Kaplan i wsp. dokonali podsumowania badań ASTERIA I, ASTERIA II i GLACIAL dochodząc do wniosku, że szybkość osiągnięcia odpowiedzi na leczenie oraz odsetek pacjentów uzyskujących dobrą kontrolę objawów był zależny od dawki omalizumabu [26]. U chorych otrzymujących 300 mg leku co 4 tygodnie średni czas do momentu osiągnięcia dobrej kontroli objawów (UAS \leq 6) wynosił 6 tygodni, a średni czas do całkowitego ustąpienia objawów (UAS7=0) 12-13 tygodni.

Własne doświadczenia leczenia omalizumabem 110 pacjentów z PPS w hiszpańskich szpitalach przedstawił Labrador-Horrillo i wsp. [27]. Aż u 82% chorych osiągnięto całkowitą lub znaczącą odpowiedź na leczenie; jedynie 7% pacjentów nie odpowiedziało na zastosowaną terapię. U 60% badanych można było odstawić inne leki stosowane z powodu pokrzywki pozostawiając chorych bezobjawowymi na samym leczeniu omalizumabem. W badanej grupie nie stwierdzono żadnych poważnych działań niepożądanych.

Wyniki leczenia omalizumabem 51 pacjentów z PPS lub pokrzywką przewlekłą wywołaną przedstawione przez Metz i wsp. również potwierdzają wysoką skuteczność leku [28]. U 83% chorych z PPS oraz u 70% chorych z pokrzywką wywołaną udało się osiągnąć całkowitą remisję w trakcie leczenia omalizumabem. U 57% pacjentów osiągnięto całkowitą remisję w ciągu pierwszych 24 godzin od podania pierwszej dawki leku. Nie wykazano zależności między wyjściowym poziomem IgE a skutecznością leczenia omalizumabem.

Mimo obiecujących wyników badań, kilka pytań dotyczących leczenia omalizumabem pozostaje nadal bez odpowiedzi. Jednym z najważniejszych z nich jest pytanie o optymalny czas trwania terapii. Omalizumab jest skuteczny podczas trwania leczenia, natomiast po zakończeniu terapii obserwuje się stopniowy nawrót objawów. Mimo wysokiego ryzyka nawrotu pokrzywki Har i wsp. zalecają okresowe podejmowanie próby odstawienia leku ze względu na możliwość samoistnej remisji pokrzywki przewlekłej [29].

Metz i wsp. [30] oraz Labrador-Horrillo i wsp. [27] oceniali skuteczność powtórnego włączenia omalizumabu u pacjentów uprzednio leczonych tym preparatem, u których po zaprzestaniu terapii obserwowano nawrót objawów pokrzywki. W obu badaniach odsetek odpowiedzi na powtórne włączenie leku był taki sam jak przy pierwszorazowym podaniu leku.

Bezpieczeństwo stosowania omalizumabu

Dotychczasowe doświadczenia w zastosowaniu omalizumabu w chorych na astmę oraz PPS wskazują, że jest to lek

bezpieczny. W zestawieniu wyników 12 badań klinicznych przeprowadzonych na ponad 5 tysiącach pacjentów z astmą oskrzelową, alergicznym nieżytem nosa lub atopowym zapaleniem skóry różnice między częstością występowania działań niepożądanych oraz stopniem ich nasilenia w grupie pacjentów leczonych omalizumabem oraz w grupie placebo były niewielkie i nie wskazywały na żadną specyficzną toksyczność narządową omalizumabu [31].

Podsumowując wyniki badań ASTERIA I i GLACIAL podczas 24-tygodniowego okresu leczenia odsetek pacjentów którzy doświadczyli działań niepożądanych wynosił 57-69% w grupie chorych otrzymujących omalizumab w porównaniu do 51% w grupie placebo [32]. Do działań niepożądanych istotnie częstszych u pacjentów leczonych omalizumabem niż placebo należą bóle głowy, bóle stawów i reakcje w miejscu iniekcji. Stopień nasilenia większości opisywanych działań niepożądanych określono jako niewielki lub średni. Odsetek działań niepożądanych był wyższy w grupach pacjentów otrzymujących wyższe dawki leku.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego jako częste działania niepożądane u pacjentów z PPS leczonych omalizumabem wymieniono: zapalenie zatok, ból głowy, bóle stawów oraz infekcje górnych dróg oddechowych. Ze względu na niewielkie zwiększenie częstości występowania infestacji pasożytami jelitowymi podczas leczenia omalizumabem, u pacjentów udających się w podróż na obszary endemiczne zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności.

Podanie omalizumabu wiąże się z niewielkim, ale jakże istotnym z uwagi na potencjalne skutki śmiertelne, ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznej. W raporcie Omalizumab Joint Task Force opublikowanym w 2007r. ryzyko wystąpienia anafilaksji związanej z iniekcją omalizumabu oszacowano na 0,09% [33]. 61% z opisanych reakcji anafilaktycznych wystąpiło w ciągu 2 godzin po podaniu pierwszych trzech dawek leku.

W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu leku na rynek na grupie ponad 57 tysięcy pacjentów opisano wyższą częstość występowania anafilaksji wynoszącą co najmniej 0,2% [34].

Ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznej zaleca się co najmniej 2-godzinną obserwację po pierwszych trzech iniekcjach leku oraz co najmniej 30-minutowy okres obserwacji po każdej kolejnej iniekcji leku [33]. Podkreśla się, że omalizumab powinien być podawany jedynie przez personel medyczny przeszkolony w zakresie szybkiego rozpoznawania oraz leczenia anafilaksji, w miejscu, w którym dostępne są niezbędne leki i sprzęt medyczny [35].

W leczeniu astmy alergicznej omalizumab jest zarejestrowany już u dzieci od 6 roku życia. W PPS brakuje badań przeprowadzonych na populacji poniżej 12 r.ż. i w tym wskazaniu lek zyskał rejestrację od 12 r.ż. [36]. Omalizumab należy do kategorii B w klasyfikacji FDA leków stosowanych w ciąży. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie stwierdzono embriotoksyczności ani teratogenności leku [36]. W badaniu EXPECT opisano wpływ omalizumabu na przebieg ciąży. Badaną grupę stanowiły kobiety z astmą oskrzelową, które otrzymały co najmniej 1 dawkę omalizumabu w trakcie ciąży lub w ciągu 8 tygodni przed poczęciem [37]. Wśród 169 ciąż częstość występowania poważnych wad płodu, wcześniactwa oraz niskiej masy urodzeniowej płodu była porównywalna do odpowiednich wskaźników w grupie kobiet z astmą oskrzelową opisywanych w innych badaniach.

Podsumowanie

Omalizumab jest skutecznym i bezpiecznym lekiem, którego zastosowanie powinno być brane pod uwagę u pacjentów z PPS nie odpowiadających na terapię lekami przeciwhistaminowymi drugiej generacji w czterokrotnych zarejestrowanych dawkach. Wiele kwestii pozostaje nadal nie wyjaśnionych m.in. dokładny mechanizm działania leku, potencjalne czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie, optymalny czas trwania terapii czy ewentualne odległe działania niepożądane przy długotrwałym stosowaniu leku. Badania trwają, a ich wyniki przyczynią się do jeszcze lepszego wykorzystania omalizumabu w leczeniu pokrzywki przewlekłej.

Piśmiennictwo

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R i wsp. 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.
2. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C i wsp. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317-30.
3. Broder MS, Raimundo K, Antonova E i wsp. Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16: 313-21.
4. Zuberbier T, Balke M, Worm M i wsp. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 869-73.
5. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D i wsp. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 214-20.
6. O'Donnell BF. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 89-104.
7. Grob JJ, Revuz J, Ortonne JP i wsp. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br J Dermatol* 2005; 152: 289-95.
8. Thompson AK, Finn AF, Schoenwetter WF. Effect of 60 mg twice-daily fexofenadine HCl on quality of life, work and classroom productivity, and regular activity in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 24-30.
9. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM i wsp. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000; 143: 365-72.
10. Vena GA, Cassano N, Colombo D i wsp. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 705-9.
11. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 386-90.
12. Maurer M, Church MK, Gonçalo M i wsp. Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 Suppl 3:16-32.
13. Altrichter S, Peter J, Pisarevskaja D i wsp. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase--a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One* 2011; 6: e14794.
14. Labrador-Horrillo M, Ferrer M. Profile of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 4909-15.

15. El-Qutob D. Off-Label Uses of Omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015 (w druku).
16. Levi A, Tal Y, Dranitzki Z i wsp. Successful omalizumab treatment of severe solar urticaria in a 6-year-old child. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 588-90.
17. Arasi S, Crisafulli G, Caminiti L i wsp. Treatment with omalizumab in a 16-year-old Caucasian girl with refractory solar urticaria. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 583-5.
18. Kutlu A, Tanoglu A, Ozturk S. Healing effects of omalizumab in a patient with cholinergic urticaria associated severe dyspeptic complaints. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 1559-60.
19. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1415-8.
20. Bullerkotte U, Wieczorek D, Kapp A i wsp. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy* 2010; 65: 931-2.
21. Krause K, Ardelean E, Kessler B i wsp. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2010; 65: 1494-5.
22. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ i wsp. 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: 567-73.
23. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ i wsp. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924-35.
24. Kaplan A, Ledford D, Ashby M i wsp. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 101-9.
25. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M i wsp. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 925.
26. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA i wsp. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015; pii: S0091-6749(15)01247-6, doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.023 (w druku).
27. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M i wsp. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 1225-8.
28. Metz M, Ohanyan T, Church MK i wsp. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci* 2014; 73: 57-62.
29. Har D, Patel S, Khan DA. Outcomes of using omalizumab for more than 1 year in refractory chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115: 126-9.
30. Metz M, Ohanyan T, Church MK i wsp. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 288-90.
31. Deniz YM, Gupta N. Safety and tolerability of omalizumab (Xolair), a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29: 31-48.
32. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M i wsp. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria who Remain Symptomatic on H1 Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 925.
33. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I i wsp. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1373-7.
34. Baker DL, Nakamura GR, Lowman HB i wsp. Evaluation of IgE Antibodies to Omalizumab (Xolair®) and Their Potential Correlation to Anaphylaxis. *AAPS J* 2015 (w druku).
35. Kim HL, Leigh R, Becker A. Omalizumab: Practical considerations regarding the risk of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 32.
36. Labrador-Horrillo M, Ferrer M. Profile of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 4909-15.
37. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE i wsp. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 407-12.