

# Omalizumab w leczeniu pokrzywki przewlekłej spontanicznej – przegląd piśmiennictwa oraz doświadczenia własne

## Omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria – literature review and own experience

Joanna Dawicka, Aleksandra Wilkowska, Elżbieta Grubska-Suchanek, Roman Nowicki

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przegl Dermatol 2016, 103, 64–70  
DOI: 10.5114/dr.2016.57747

### SŁOWA KLUCZOWE:

pokrzywka przewlekła  
spontaniczna, omalizumab,  
pokrzywka, przeciwciała  
anty-IgE.

### KEY WORDS:

urticaria, omalizumab, chronic  
spontaneous urticaria, anti-IgE  
antibodies.

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Joanna Dawicka  
Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Alergologii  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7  
80-952 Gdańsk  
tel.: +48 517 162 950  
e-mail: jdawicka@gumed.edu.pl

### STRESZCZENIE

Pokrzywka przewlekła charakteryzuje się występowaniem bąbli pokrzywkowych i/lub obrzęku naczynioruchowego w ciągu przynajmniej 6 tygodni. Według obecnych wytycznych, jeżeli terapia lekami przeciwhistaminowymi anty-H1 II generacji w czterokrotnych zalecanych dawkach jest nieskuteczna, zaleca się dołączenie do leków przeciwhistaminowych omalizumabu, cyklosporyny A lub montelukastu. Niniejsza praca przedstawia przegląd piśmiennictwa oraz doświadczenia własne w zakresie możliwości zastosowania omalizumabu u dwóch pacjentek z rozpoznaniem pokrzywki przewlekłej spontanicznej. U obu chorych zastosowano rozmaite metody terapeutyczne, w tym leki przeciwhistaminowe anty-H1 w zalecanych przez europejskie wytyczne dużych dawkach (czterokrotnie większych od dawki podstawowej), glikokortykosteroidy doustne, montelukast oraz metotreksat, nie osiągnięto jednak zadowalającej kontroli objawów. Podczas leczenia omalizumabem u obu pacjentek udało się osiągnąć zdecydowaną poprawę stanu klinicznego, a mianowicie redukcję w *Skali średniego nasilenia objawów pokrzywki w ciągu 7 dni (UAS7)* – u pierwszej chorej z 34 do 11,8 pkt, a u drugiej z 41 do 5,76 pkt.

### ABSTRACT

Chronic urticaria is a condition characterized by the appearance of wheals and/or angioedema that last for at least 6 weeks. According to the recent recommendations, if H1-antihistamines used in four times licensed doses remain ineffective, add-on treatment with omalizumab, cyclosporine A or montelukast should be applied. This paper offers a literature review of the studies on using omalizumab in chronic spontaneous urticaria (CSU) treatment. Moreover, it presents our own experience with the use of omalizumab in the treatment of two patients with CSU. Both patients were treated with H1-antihistamines in four times licensed doses recommended by European guidelines, oral corticosteroids, montelukast, and methotrexate – all without satisfactory results. During the time of the omalizumab therapy both patients achieved a significant improvement measured by the decrease in the Average Urticaria Activity Score for 7 days (UAS7) – the first patient from 34 to 11.8 points, the second one from 41 to 5.76.

## DEFINICJA, PODZIAŁ I EPIDEMIOLOGIA POKRZYWEK

Pokrzywka to jednostka chorobowa charakteryzująca się występowaniem bąbli pokrzywkowych, obrzęku naczyńioruchowego lub współistnieniem obu tych objawów. Bąble pokrzywkowe cechuje nagle pojawiający się ogniskowy obrzęk skóry z towarzyszącym świądem, który ustępuje bez pozostawiania śladu w ciągu 24 godzin. Obrzęk naczyńioruchowy to nagle pojawiający się obrzęk skóry właściwej i tkanki podskórnej, który często dotyczy błon śluzowych. W przeciwieństwie do bąbli pokrzywkowych, obrzękowi naczyńioruchowemu towarzyszy zazwyczaj ból, a nie świąd. Obrzęk naczyńioruchowy może się utrzymywać dłużej niż bąble pokrzywkowe, nawet do 72 godzin [1].

Podstawowym kryterium podziału pokrzywki jest czas jej trwania. Wyróżnia się pokrzywkę ostrą oraz pokrzywkę przewlekłą, a za granicę czasu przyjmuje się okres 6 tygodni. Pokrzywkę przewlekłą dzieli się na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną (PPS) oraz pokrzywkę wywołaną, której podtypami są: dermografizm objawowy, pokrzywka z zimna, pokrzywka z ciepła, pokrzywka słoneczna, pokrzywka opóźniona z ucisku, obrzęk naczyńioruchowy związany z wibracją, pokrzywka cholinergiczna, pokrzywka kontaktowa i pokrzywka wodna [2]. Takie jednostki chorobowe, jak pokrzywka barwnikowa (mastocytoza skórna), pokrzywka naczyńiowa lub obrzęk naczyńioruchowy związany z bradykininą, ze względu na zupełnie odmienny patomechanizm nie są traktowane jako odmiany pokrzywki [2].

Prawdopodobieństwo zachorowania na pokrzywkę przewlekłą w ciągu całego życia wynosi około 1,8% [3]. Blisko 70% chorych stanowią kobiety [3]. Według badań Gaig i wsp. przeprowadzonych w populacji hiszpańskiej czas trwania objawów pokrzywki przewlekłej wynosi: 6–12 tygodni u 52,8% pacjentów, 3–6 miesięcy u 18,5%, 7–12 miesięcy u 9,4%, 1–5 lat u 8,7%, a powyżej 5 lat u 11,3% chorych [4].

## BADANIA DIAGNOSTYCZNE

Na przestrzeni lat opisano związek pokrzywki przewlekłej z wieloma czynnikami etiologicznymi, m.in. z chorobami tarczycy, pseudoalergią, procesami autoimmunologicznymi, przewlekłymi infekcjami (np. *Helicobacter pylori*, *Anisakis simplex*, *Giardia lamblia*) [5]. Podkreśla się duże zróżnicowanie przyczyn pokrzywki w zależności od regionu geograficznego [2]. W pokrzywce ostrej wytyczne nie zalecają żadnego rutynowego postępowania diagnostycznego [2]. W pokrzywce przewlekłej podkreśla się rolę dokładnego badania podmiotowego i wyboru badań diagnostycznych w zależności od jego wyniku [2]. Je-

dynymi zalecanymi rutynowo badaniami są badanie morfologiczne krwi i odczyn Biernackiego (OB) lub białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein* – CRP). Poszerzona diagnostyka powinna być wykonywana tylko wtedy, gdy na jej konieczność wskazuje wywiad lekarski [2]. Obejmuje ona: poszukiwanie utajonego zakażenia, w tym infestacji pasożytniczych, uczulenia typu I, obecność funkcjonalnych autoprzeciwciał, stężenie hormonów tarczycy i autoprzeciwciał tarczycowych, testy skórne i fizykalne próby prowokacyjne, dietę z eliminacją pseudoalergenów, śródskórny test z surowicą autologiczną, stężenie tryptazy [2]. Jeżeli bąble pokrzywkowe utrzymują się w tej samej lokalizacji przez ponad 24 godziny i istnieje podejrzenie pokrzywki naczyńiowej, zaleca się pobranie biopsji skóry [5]. W pokrzywce wywołanej zaleca się badania pozwalające określić wartość progową bodźca wywołującego określony typ pokrzywki [2].

## LECZENIE

W 2014 roku na łamach czasopisma „Allergy” zostały opublikowane wytyczne EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO dotyczące definicji, klasyfikacji, rozpoznawania i leczenia pokrzywki [2]. Są one efektem systematycznego przeglądu piśmiennictwa przeprowadzonego na podstawie metodologii GRADE (ang. *grading recommendations assessment, development and evaluation*) oraz dyskusji prowadzonych podczas konferencji dotyczącej pokrzywki, która odbyła się w listopadzie 2012 roku w Berlinie. Celem leczenia powinno być dążenie do całkowitej kontroli objawów pokrzywki z zastosowaniem możliwie najbezpieczniejszej metody.

Jeśli udało się zidentyfikować czynnik etiologiczny pokrzywki, to najważniejsza jest jego eliminacja lub unikanie ekspozycji. W pokrzywce wywołanej przez leki należy całkowicie odstawić dany lek, a jeżeli jest to niemożliwe, zamienić go na lek z innej grupy terapeutycznej. W pokrzywkach wywołanych zaleca się unikanie ekspozycji na bodźce odpowiedzialne za wystąpienie pokrzywki, chociaż w praktyce jest to często trudne. Rekomenduje się leczenie infekcji bakteryjnych w obrębie jamy nosowo-gardłowej, eradykację *H. pylori* oraz eliminację infestacji pasożytniczych, mimo że wyniki różnych badań nie są zgodne co do ich związku z pokrzywką przewlekłą [2]. W przypadkach związku pokrzywki z dietą zaleca się eliminację alergenów i pseudoalergenów z diety. Inną metodą, która może być korzystna w niektórych typach pokrzywki, takich jak pokrzywka cholinergiczna, słoneczna lub pokrzywka z zimna, jest wywoływanie tolerancji.

U większości pacjentów istnieje potrzeba włączenia objawowego leczenia farmakologicznego.

Według wytycznych EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO terapią pierwszego rzutu są nowoczesne leki przeciwhistaminowe anty-H1 II generacji. Dla 7 leków z tej grupy istnieją szczegółowe badania dotyczące ich użycia w terapii pokrzywki przewlekłej. Są to: cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, rupatadyna i bilastyna [2]. Wytyczne podkreślają, że nadal nie ma wiarygodnych badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo poszczególnych leków przeciwhistaminowych w leczeniu pokrzywki [2]. Jeżeli pomimo terapii objawy utrzymują się przez 2 tygodnie, należy zwiększać dawkę leków przeciwhistaminowych, maksymalnie do czterokrotnej zalecanej przez producenta dawki, natomiast nie powinno się stosować w tym samym czasie różnych leków przeciwhistaminowych. Terapią trzeciego rzutu, którą należy wdrożyć u pacjentów nieodpowiadających na duże dawki leków przeciwhistaminowych, jest dołączenie do terapii drugiego rzutu omalizumabu, cyklosporyny A lub montelukastu [2]. Wyniki badań klinicznych wykazały niezaprzeczalnie dużą skuteczność cyklosporyny A w pokrzywce przewlekłej [6, 7], jednak ze względu na istotne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych za każdym razem należy indywidualnie rozpatrzyć stosunek ryzyka do korzyści. Zalecane jest podjęcie próby leczenia montelukastem w połączeniu z lekami przeciwhistaminowymi II generacji jako terapii trzeciego rzutu pokrzywki. Podkreśla się natomiast niską jakość danych potwierdzających skuteczność leków antyleukotrienowych w tym wskazaniu. Wytyczne dopuszczają możliwość krótkotrwałego (maksymalnie przez 10 dni) zastosowania glikokortykosteroidów doustnie w zaostrzeniu PPS [8]. Odradza się dłuższe stosowanie glikokortykosteroidów ogólnie ze względu na duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Zalecaną skalą służącą do oceny stopnia nasilenia choroby jest *Skala średniego nasilenia objawów pokrzywki w ciągu 7 dni* (ang. *Average Urticaria Activity Score for 7 days - UAS7*) [9]. Pacjent codziennie samodzielnie ocenia liczbę bąbli pokrzywkowych oraz stopień nasilenia świądu, a w celu uzyskania bardziej obiektywnego obrazu tej zmiennej jednostki chorobowej sumuje się punkty uzyskane w ciągu całego tygodnia.

## OMALIZUMAB

Omalizumab to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z wolnym IgE. W efekcie dochodzi do redukcji stężenia wolnych IgE oraz zmniejszenia ekspresji receptora o wysokim powinowactwie dla IgE (FcεRI) na mastocytach. Powoduje to stabilizację komórek tucznych i podwyższenie progu niezbędnego do ich degranu-

lacji. Nie jest to prawdopodobnie jedyny mechanizm działania omalizumabu w pokrzywce [10].

Od wielu lat omalizumab jest stosowany w leczeniu dorosłych i dzieci powyżej 6 lat z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną. Dawkowanie leku zależy od wyjściowego stężenia IgE oraz masy ciała pacjenta. W 2014 roku omalizumab został zarejestrowany w terapii PPS [11]. W tym wskazaniu dawkowanie jest stałe, w Europie zarejestrowano dawkę 300 mg, a w USA również dawkę 150 mg. Lek jest podawany podskórnie co 4 tygodnie.

W badaniu Saini i wsp. [12] badano wpływ pojedynczej dawki omalizumabu na objawy pokrzywki przewlekłej idiopatycznej. Grupę 90 pacjentów podzielono na 4 równe podgrupy, które otrzymały kolejno 75, 300 i 600 mg omalizumabu lub placebo. U pacjentów, którym podano lek w dawce 300 lub 600 mg, zaobserwowano istotnie statystycznie zmniejszenie wskaźnika UAS7. Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy ASTERIA I [13] miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w PPS. W badaniu wzięło udział 319 pacjentów, którzy zostali przydzieleni do 4 różnych grup – otrzymujących po 75, 150, 300 mg omalizumabu lub placebo w odstępach 4-tygodniowych. Czas leczenia wynosił 24 tygodnie z 16-tygodniowym okresem obserwacji. W 12. tygodniu u pacjentów przyjmujących omalizumab stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie wskaźnika nasilenia świądu (ang. *itch severity score - ISS*). U chorych przyjmujących większe dawki omalizumabu redukcja ISS była większa. Wśród otrzymujących po 300 mg omalizumabu odsetek pacjentów z dobrą kontrolą objawów definiowaną jako redukcja UAS7 do 6 pkt lub mniej oraz pacjentów z całkowitą remisją był ponad czterokrotnie wyższy niż w grupie pacjentów przyjmujących placebo.

Celem badania ASTERIA II [14] była również ocena skuteczności omalizumabu w PPS u pacjentów, którzy nie odpowiadali na terapię lekami przeciwhistaminowymi w standardowych dawkach. Chorzy zostali przydzieleni do takich samych grup jak w badaniu ASTERIA I, ale czas trwania leczenia był krótszy i wynosił 12 tygodni. W 12. tygodniu terapii stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie tygodniowego wskaźnika nasilenia świądu u pacjentów otrzymujących dawki 150 mg i 300 mg.

W badaniu GLACIAL [15] oceniano bezpieczeństwo i skuteczność omalizumabu u chorych na PPS nieodpowiadających na leczenie lekami przeciwhistaminowymi anty-H1 w ponadstandardowych dawkach w połączeniu z lekami anty-H2 i/lub lekami antyleukotrienowymi. Pacjentów podzielono na dwie grupy – otrzymujących omalizumab w dawce 300 mg oraz przyjmujących placebo w odstępach 4-tygodniowych. Terapia trwała 24 tygodnie z na-

stępczym 16-tygodniowym okresem obserwacji. Częstość występowania działań niepożądanych oraz poważnych objawów ubocznych była porównywalna w obu grupach. Podobnie jak w badaniach ASTERIA I i ASTERIA II u chorych leczonych omalizumabem obserwowano istotną redukcję ISS.

Do badań ASTERIA I i II zostali włączeni pacjenci z PPS, którzy nie osiągnęli kontroli objawów mimo stosowania leków przeciwhistaminowych anty-H1 II generacji w standardowych dawkach [13, 14]. W badaniu GLACIAL wzięli udział pacjenci nieodpowiadający na leki przeciwhistaminowe anty-H1 w dawkach czterokrotnie większych od maksymalnej dawki zalecanej przez producenta, leki anty-H2 i/lub leki antyleukotrienowe [15]. Casale i wsp. [16] przeanalizowali dane z powyższych badań, porównując obie grupy pacjentów. Nie stwierdzono różnic w skuteczności omalizumabu w zależności od stosowanej terapii podstawowej PPS. Autorzy wnioskują, że intensywność terapii pierwszego i drugiego rzutu PPS nie wpływa na odpowiedź chorych na omalizumab.

Doświadczenia własne w terapii omalizumabem pacjentów z PPS lub pokrzywką przewlekłą wywołaną przedstawili Metz i wsp. [17]. Odnotowano wysoki odsetek chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję w trakcie leczenia (83% pacjentów z PPS i 70% pacjentów z pokrzywką wywołaną). Aż 57% chorych na PPS osiągnęło całkowitą odpowiedź już w ciągu 24 godzin po podaniu pierwszej dawki leku. U 87% chorych na PPS oraz u 59% chorych na pokrzywkę wywołaną dawka 150 mg na miesiąc była wystarczająca do osiągnięcia całkowitej remisji. Nie stwierdzono zależności między skutecznością terapii a wyjściowym stężeniem IgE.

W retrospektywnej analizie przeprowadzonej przez Metza i wsp. [18] oceniono odpowiedź na powtórne włączenie omalizumabu u 25 pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź podczas wcześniejszej terapii omalizumabem, a po zaprzestaniu leczenia doszło u nich do nawrotu. U wszystkich pacjentów osiągnięto ponownie całkowitą remisję objawów pokrzywki podczas leczenia.

Większość badań opisuje kilkumiesięczny czas terapii. Har i wsp. [19] przedstawili swoje doświadczenia w leczeniu omalizumabem pacjentów z pokrzywką przewlekłą przez okres ponad roku, wykazując dużą skuteczność i bezpieczeństwo leku. Mimo wysokiego ryzyka nawrotu objawów pokrzywki autorzy zalecają okresowe podejmowanie próby odstawienia omalizumabu ze względu na możliwość spontanicznej remisji.

Savic i wsp. [20] przeprowadzili retrospektywną analizę porównawczą pacjentów z pokrzywką przewlekłą nieodpowiadających na terapię lekami przeciwhistaminowymi leczonych omalizumabem

i cyklosporyną. U pacjentów otrzymujących omalizumab stwierdzono istotnie większą poprawę jakości życia mierzoną jako redukcja wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. *dermatology life quality index* – DLQI). Odsetek działań niepożądanych był podobny w obu grupach.

Zuberber i Maurer [21] podkreślają, że z wszystkich opcji leczenia trzeciego rzutu u pacjentów z pokrzywką przewlekłą stosowanie omalizumabu wyróżnia wysoki wskaźnik stosunku korzyści do ryzyka. Dotychczas przeprowadzone badania wskazują, że lek jest bezpieczny. Do najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych u pacjentów z PPS należą: zapalenie zatok, ból głowy, bóle stawów, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz infekcje górnych dróg oddechowych. Namazy i wsp. [22] przedstawili wyniki prospektywnego, obserwacyjnego badania kobiet ciężarnych z astmą, które w okresie ciąży lub w ciągu 8 tygodni przed poczęciem otrzymały przynajmniej jedną dawkę omalizumabu. W grupie 169 ciężarnych wskaźniki wystąpienia poważnych wad płodu, wcześniactwa oraz małej masy urodzeniowej były porównywalne z odpowiednimi wskaźnikami w grupie kobiet z astmą oskrzelową opisywanych w innych badaniach.

## DOŚWIADCZENIA WŁASNE

W Klinice Dermatologii Wenerologii i Alergologii w Gdańsku zastosowano dotychczas omalizumab u dwóch pacjentek z rozpoznaniem PPS.

Pierwsza chora to 64-letnia kobieta cierpiąca z powodu pokrzywki od ponad 2 lat. W poszukiwaniu przyczyny choroby wykonano szereg badań diagnostycznych, m.in. oznaczono poziom przeciwciał jądrowych (ANA-Hep2), wykonano próbę z surowicą autologiczną, zlecono badania w kierunku utajonych ognisk infekcji (serodiagnostyka w zakresie wirusowych zapaleń wątroby typu B i C, antygen *H. pylori* w kale, badania kału na obecność jaj pasożytów, posiewy z ucha, nosa i gardła) – uzyskano wyniki prawidłowe. Stwierdzono podwyższony poziom przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej w mianie 170 IU/ml i rozpoznano chorobę Hashimoto. Początkowo nie włączono leczenia eutyreozji, jednak w związku z postępującą niedoczynnością tarczycy zastosowano suplementację hormonami tarczycy. Od momentu ustalenia rozpoznania pokrzywki w terapii przez cały czas stosowano kolejno zmieniane leki przeciwhistaminowe II generacji (bilastynę, rupatadynę, cetyryzynę, lewocetyryzynę oraz feksofenadynę) maksymalnie w czterokrotnych zalecanych przez producenta dawkach. Kilkakrotnie podejmowano próby terapii glikokortykosteroidami doustnie – prednizonem w dawce maksymalnej 40 mg/dobę oraz metyloprednizolonem w daw-



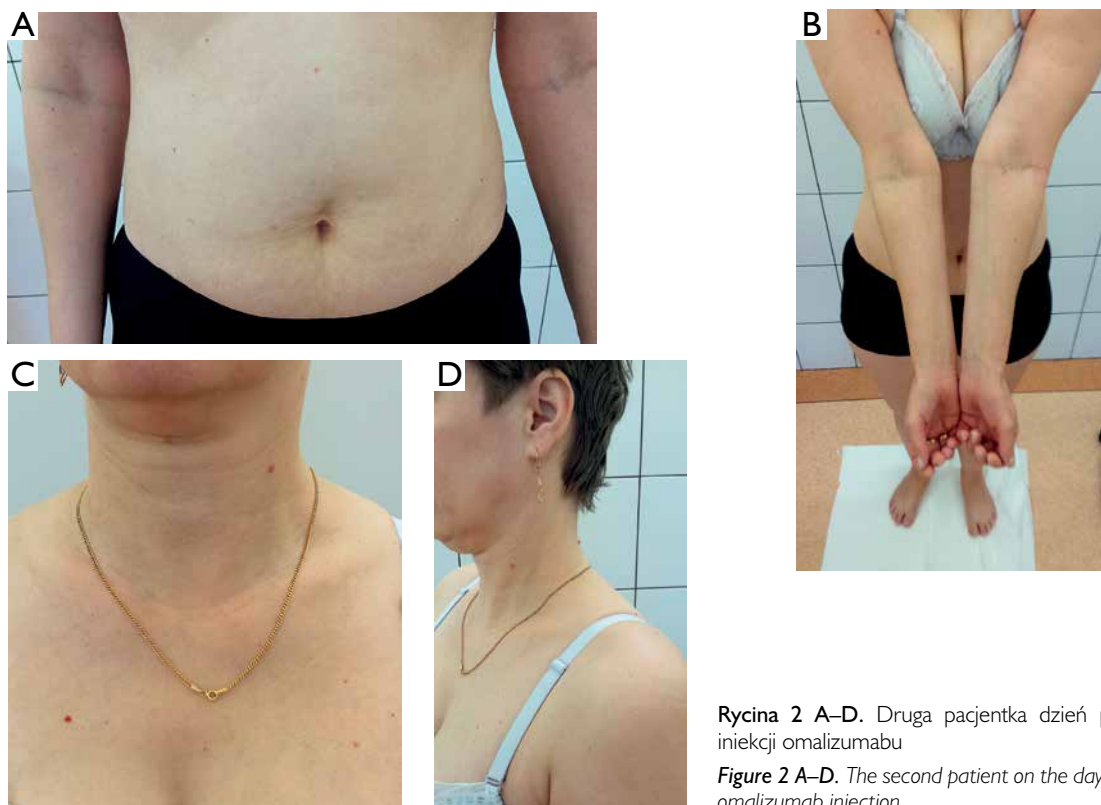
Rycina 1 A–D. Druga pacjentka dzień przed pierwszą iniekcją omalizumabu

Figure 1 A–D. The second patient on the day before the first omalizumab injection

ce maksymalnej 16 mg/dobę nie dłużej niż przez 3 miesiące. Za każdym razem następował nawrót pokrzywki podczas obniżania dawek leków. W leczeniu zastosowano również metotreksat w dawce 15 mg/tydzień, ale lek odstawiono ze względu na brak zadowalającej poprawy klinicznej oraz wzrost stężenia aminotransferaz (AlAT 103 U/l, AspAT 85 U/l) obserwowany po dwóch turach leczenia. W związku z nieskutecznością innych metod terapii zdecydowano się na włączenie omalizumabu. Pacjentce podano łącznie 3 iniekcje tego leku po 300 mg s.c. w odstępach 4-tygodniowych. Podczas terapii lekami przeciwhistaminowymi w czterokrotnych zalecanych dawkach chora skarżyła się na codzienne wysiewy bąbli pokrzywkowych i uzyskiwała około 34 pkt w skali UAS7. W ciągu 9 tygodni od momentu podania pierwszej dawki omalizumabu średnie UAS7 zmniejszyło się do 11,8 pkt. Ze względu na ponowne nasilenie objawów pokrzywki przy wydłużaniu odstępów między kolejnymi dawkami leku oraz brak możliwości zapewnienia chorej kontynuowania leczenia omalizumabem zdecydowano się na zmia-

nę leczenia na azatioprynę w dawce 50 mg/dobę i kontynuację terapii lekami przeciwhistaminowymi. Leczenie to jest prowadzone od 5 miesięcy. Średni wskaźnik UAS7 z tego okresu wynosi 14,6 pkt.

Druga pacjentka to 46-letnia kobieta z wywiadem pokrzywki przewlekłej od 2 lat. W badaniach diagnostycznych nie znaleziono utajonych ognisk infekcji (w wymazach z ucha, nosa i gardła flora fizjologiczna, nie stwierdzono obecności jaj pasożytów w kale, serodiagnostyka w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C ujemna, antygen *Helicobacter pylori* w kale ujemny, w badaniu ginekologicznym oraz stomatologicznym bez istotnych odchyień), przeciwciała jądrowe (ANA-Hep2) były ujemne, stężenie hormonów tarczycy w normie, przeciwciała przeciwciężkowce ujemne. Rozpoznano PPS. W leczeniu zastosowano kolejno zmieniane leki przeciwhistaminowe anty-H1 II generacji (m.in. cetyryzynę, bilastynę, feksofenadynę) w czterokrotnych zalecanych dawkach. Włączono prednizon w dawce 30 mg/dobę, jednak po miesiącu terapii ze względu na brak kontroli objawów oraz objawy niepo-



Rycina 2 A–D. Druga pacjentka dzień po pierwszej iniekcji omalizumabu

Figure 2 A–D. The second patient on the day after the first omalizumab injection

żądane w postaci nasilonych obrzęków kończyn zdecydowano o odstawieniu leku. Przez 5 miesięcy chora była leczona metotreksatem w dawce 15 mg/tydzień, początkowo z dobrą odpowiedzią, później nastąpił nawrót objawów pokrzywki. Jako lek dodatkowy zastosowano montelukast w dawce 10 mg/dobę, ale nie obserwowano istotnej poprawy stanu klinicznego. Na uwagę zasługuje fakt, że pacjentka cierpiała na codzienne wysiewy zlewnych bąbli pokrzywkowych oraz bardzo nasilony świąd skóry, osiągała 41 pkt w skali UAS7. W związku z brakiem skuteczności dotychczasowego leczenia zdecydowano się na zastosowanie omalizumabu. Już po około 2 godzinach od pierwszej iniekcji leku w dawce 300 mg s.c. uzyskano całkowite ustąpienie bąbli pokrzywkowych oraz świądu. Na rycinach 1 A–D przedstawiono pacjentkę dzień przed pierwszą iniekcją omalizumabu, a na rycinach 2 A–D dzień po iniekcji. Kobiecie podano pierwsze 3 dawki leku po 300 mg oraz – w związku z brakiem dostępności leku – czwartą dawkę 150 mg w odstępach 4-tygodniowych. Podczas leczenia średnie UAS7 z 17-tygodniowego okresu obserwacji zmniejszyło się do 5,76 pkt, w niektórych tygodniach wynosiło 0. W tym czasie nie obserwowano bąbli pokrzywkowych, pacjentka zgłaszała jedynie umiarkowany świąd skóry, który pojawiał się około tygodnia przed planowanym terminem kolejnej iniekcji leku. Dawka 150 mg również okazała się

skuteczna. Przy próbie odstawienia omalizumabu, po 6 tygodniach od czwartej dawki, doszło do ponownego wysiewu bąbli pokrzywkowych i nasilenia świądu do wartości 18 pkt w skali UAS7. Podano piątą turę omalizumabu w dawce 300 mg i uzyskano całkowite ustąpienie bąbli oraz świądu po kilku godzinach od iniekcji. Pacjentka przez cały czas jest pod opieką kliniki, gdzie w miarę dostępności leku kontynuowane jest leczenie omalizumabem.

## PODSUMOWANIE

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa oraz obserwacji własnych uważamy, że omalizumab cechuje się wysoką skutecznością w terapii PPS. Jego zastosowanie stanowi szansę dla pacjentów, u których nie udało się osiągnąć kontroli objawów za pomocą leków przeciwhistaminowych w ponadstandardowych dawkach.

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. Sánchez-Borges M., Asero R., Ansotegui I.J., Baiardini I., Bernstein J.A., Canonica G.W. i inni: Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012, 11, 125-147.

2. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G.W. i inni: 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, 868-887.
3. Zuberbier T., Balke M., Worm M., Edenharter G., Maurer M.: Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010, 35, 869-873.
4. Gaig P., Olona M., Muñoz Lejarazu D., Caballero M.T., Domínguez F.J., Echechipia S. i inni: Epidemiology of urticaria in Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004, 14, 214-220.
5. Criado P.R., Criado R.F., Maruta C.W., Reis V.M.: Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium. *An Bras Dermatol* 2015, 90, 74-89.
6. Grattan C.E., O'Donnell B.F., Francis D.M., Niimi N., Barlow R.J., Seed P.T. i inni: Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000, 143, 365-372.
7. Vena G.A., Cassano N., Colombo D., Peruzzi E., Pigatto P.: Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006, 55, 705-709.
8. Asero R., Tedeschi A.: Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010, 20, 386-390.
9. Młynek A., Zalewska-Janowska A., Martus P., Staubach P., Zuberbier T., Maurer M.: How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008, 63, 777-780.
10. Chang T.W., Chen C., Lin C.J., Metz M., Church M.K., Maurer M.: The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015, 135, 337-342.
11. Wu K.C., Jabbar-Lopez Z.K.: Omalizumab, an anti-IgE mAb, receives approval for the treatment of chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol* 2015, 135, 13-15.
12. Saini S., Rosen K.E., Hsieh H.J., Wong D.A., Conner E., Kaplan A. i inni: 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, 567-573.
13. Saini S.S., Bindslev-Jensen C., Maurer M., Grob J.J., Bülbül Baskan E., Bradley M.S. i inni: 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.
14. Maurer M., Rosén K., Hsieh H.J., Saini S., Grattan C., Giménez-Arnau A. i inni: Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013, 368, 924-935.
15. Kaplan A., Ledford D., Ashby M., Canvin J., Zazzali J.L., Conner E. i inni: Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 132, 101-109.
16. Casale T.B., Bernstein J.A., Maurer M., Saini S.S., Trzaskoma B., Chen H. i inni: Similar efficacy with omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite different background therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015, 3, 743-750.
17. Metz M., Ohanian T., Church M.K., 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, 57-62.
18. Metz M., Ohanian T., Church M.K., Maurer M.: Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014, 150, 288-290.
19. Har D., Patel S., Khan D.A.: Outcomes of using omalizumab for more than 1 year in refractory chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015, 115, 126-129.
20. Savic S., Marsland A., McKay D., Ardern-Jones M.R., Leslie T., Somenzi O. i inni: Retrospective case note review of chronic spontaneous urticaria outcomes and adverse effects in patients treated with omalizumab or cyclosporin in UK secondary care. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015, 11, 21.
21. Zuberbier T., Maurer M.: Omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015, 11, 171-180.
22. Namazy J., Cabana M.D., Scheuerle A.E., Thorp J.M Jr., Chen H., Carrigan G. i inni: The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015, 135, 407-412.

Otrzymano: 3 VIII 2015 r.

Zaakceptowano: 15 XII 2015 r.