

# Omalizumab u liječenju kronične spontane urtikarije

---

**Knežević, Sandra**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:215232>

*Rights / Prava:* [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Sandra Knežević

OMALIZUMAB U LIJEČENJU KRONIČNE SPONTANE URTIKARIJE

Diplomski rad

Rijeka 2022.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Sandra Peternel, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Marija Kaštelan, dr.med.
2. Prof.dr.sc. Larisa Prpić Massari, dr.med.
3. Prof.dr.sc. Srđan Novak, dr.med.

Rad sadrži 40 stranica, 6 slika, 5 tablica, 41 literaturni navod.

## Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici izv.prof.dr.sc. Sandri Peternel na prenesenom znanju, iskustvu, pomoći i susretljivosti tijekom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem svima koji su ovaj period mog života uljepšali i uveselili, kao i onima koji su razlog što sam tu gdje jesam. Hvala na svemu!

<b>1.</b>	<b>UVOD</b>	<b>1</b>
1.1.	Klinička slika	1
1.2.	Patofiziološki mehanizmi nastanka CSU	3
1.3.	Liječenje	5
1.3.1.	Omalizumab	7
1.3.2.	Nove terapijske opcije	8
1.3.3.	Prediktori odgovora na terapiju	10
1.3.4.	Djelovanje bioloških lijekova na patomehanizme CSU	11
<b>2.</b>	<b>SVRHA RADA</b>	<b>12</b>
<b>3.</b>	<b>ISPITANICI I POSTUPCI</b>	<b>12</b>
3.1.	7-day Urticaria Activity Score	13
3.2.	Definiranje terapijskog odgovora	14
3.3.	Definiranje brzine terapijskog odgovora	14
<b>4.</b>	<b>REZULTATI</b>	<b>15</b>
4.1.	Demografska obilježja i laboratorijski parametri	15
4.2.	Odgovor na prvi ciklus terapije omalizumabom	18
4.2.1.	Brzi responderi	20
4.2.2.	Spori i kasni responderi	20
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA</b>	<b>24</b>
5.1.	Demografski podaci i komorbiditeti	24
5.2.	Atopijski komorbiditeti i CSU	24
5.3.	Uloga vitamina D u CSU	25
5.4.	Terapijski odgovor na prvi ciklus liječenja	26
5.4.1.	Brzi responderi	26
5.4.2.	Spori i kasni responderi	27
5.5.	Nuspojave	28
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI</b>	<b>30</b>
<b>7.</b>	<b>SAŽETAK</b>	<b>31</b>
<b>8.</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>33</b>
<b>9.</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>35</b>
<b>10.</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b>	<b>40</b>

## **Popis skraćenica i akronima**

**AA** alopecia areata

**ACE** angiotenzin konvertirajući enzim

**AE** angioedem

**AH** antihistaminik

**AIBŠ** autoimuna bolest štitnjače

**ANA** antinuklearna antitijela

**Anti-TPO** antitijelo na tireoidnu peroksidazu

**AR** alergijski rinitis

**ASST** (*engl. autologous serum skin test*) autologni test vlastitim serumom

**BASA** (*engl. basophil activating serum activity*) test serumske aktivnosti bazofila

**BHRA** (*engl. basophile histamine release assay*) test otpuštanja histamina iz bazofila

**CD** (*engl. cluster of differentiation*) klaster diferencijacije

**CIA** „Collegium Internationale Allergologicum”

**CIndU** (*engl. chronic inducible urticaria*), kronična inducibilna urtikarija

**CR** (*engl. complete response*) kompletan odgovor na liječenje

**CRP** C-reaktivni protein

**CSU** (*engl. Chronic spontaneous urticaria*) kronična spontana urtikarija

**EMA** (*engl. European Medicines Agency*) Europska agencija za lijekove

**Ig** imunoglobulin

**IL** interleukin

**MC** mastocit

**NR** (*engl. non-responder*) pacijent s nepotpunim odgovorom na liječenje

**NSAID** (*engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs*) nesteroidni protuupalni lijekovi

**PAF** (*engl. platelet activating factor*) faktor aktivacije trombocita

**PDE4** (*engl. phosphodiesterase 4*) fosfodiesteraza 4

**PR** (*engl. partial response*) parcijalan odgovor na liječenje

**SLE** (*engl. systemic lupus erythematosus*) sistemski eritemski lupus

**Th** (*engl. T helper cell*) pomoćnički limfocit T

**UAS7** (*engl. Weekly Urticaria Activity Score*) bodovna ljestvica težine urtikarije  
tijekom 7 dana

# 1. Uvod

Kronična spontana urtikarija (*engl. chronic spontaneous urticaria, CSU*) je definirana prisustvom urtika, sa ili bez angioedema, u trajanju od šest tjedana ili više bez očitog uzroka. CSU je u većine pacijenata samoograničavajuća bolest, prosječnog trajanja od jedne do pet godina. U polovine pacijenata CSU se prezentira s predominantnom slikom urtikarije, u 40 posto pacijenata s istovremenom pojavom urtikarije i angioedema, a u 10 posto s dominantnom slikom angioedema (1). CSU pogađa jedan posto populacije u Europi (2), a oko 0.23% populacije u SAD-u. Žene su dva puta češće zahvaćene od muškaraca. CSU zahvaća pacijente sve dobi, no prevalencija je viša u dobi od 50 do 60 godina (3). CSU kao kronična bolest predstavlja teret i na psihosocijalno stanje samih pacijenata, narušavajući im svakodnevnu kvalitetu života. Pacijenti se žale na konstantni svrbež, poremećaje spavanja, a time je i incidencija anksioznosti veća u ovoj populaciji (4).

## 1.1. Klinička slika

Urtikarija se prezentira kliničkom slikom dobro ograničenih, eritematoznih, tranzitornih plakova (urtika) na koži koji su praćeni svrbežom (Slika 1). Urtike mogu biti okrugle, prstenaste ili serpiginozne. Bilo koje područje tijela može biti zahvaćeno. Područja u kojima odjeća prijanja uz kožu (pod rubovi rublja ili odjeće) ili se koža trlja (primjerice u području aksila), ponekad mogu biti jače zahvaćena. Pojedine urtike su ograničenog vremenskog tijeka, obično 30 minuta do 24 sata, s vraćanjem kože u prvotno, normalno stanje. Upravo je zato bitno naglasiti da u dijagnostici može pomoći pacijentova osobna fotodokumentacija.





**Slika 1.** Klinička slika urtikarije

*(Izvor: Peternel S., Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka)*

Urtikarija može biti praćena angioedemom (Slika 2), koji nastaje uslijed aktivacije mastocita i bazofila u dubokom sloju dermisa i potkožnom tkivu, te se očituje edemom lica i usnica, ekstremiteta, moguće i spolovila. Obično se razvija naglo, tijekom nekoliko minuta do sati, te se povuče postepeno tijekom jednog do tri dana, ovisno o težini. Zahvaćena područja mogu biti blago bolna i praćena senzacijom trnaca. Dio pacijenta s CSU prijavljuje i sistemske simptome, koji uključuju glavobolju, malaksalost, bol i oteknuće zglobova, wheezing, gastrointestinalne simptome te palpitacije (4).



**Slika 2.** Klinička slika angioedema

*(Izvor: Peternel S., Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka)*

Uočena je značajna povezanost CSU s atopijskim bolestima, uključujući alergijski rinitis, kronični rinosinusitis, alergijsku astmu, atopijski dermatitis, i alergije na lijekove (5). CSU je u 1% slučajeva povezana s dijabetes melitusom tipa 1, reumatoidnim artritismom, celijakijom, vitiligom ili hemolitičkom anemijom, a u 4,3 do čak 57,4% slučajeva s autoimunom bolešću štitnjače (AIBŠ): Gravesovom bolesti ili Hashimotovim tireoiditisom (5). CSU može početi i godinama prije dijagnosticiranja konkomitantne autoimune bolesti (6). Danski nacionalni registri ukazuju na porast prevalencije reumatskih bolesti s dužinom trajanja CSU (8).

Prisutnost antinuklearnih antitijela (ANA) je u pacijenata s CSU učestalija negoli u općoj populaciji (6,7), a značajna su kod udruženosti urtikarije sa simptomima sistemskog eritemskog lupusa (engl. systemic lupus erythematosus, SLE) ili drugih autoimunih bolesti vezivnog tkiva (6,7). Na to upućuje i meta-analiza (8), koja je pokazala povezanost SLE i urtikarijalnih osipa u rasponu od 0-21,9%, iako su podaci o prevalenciji SLE u CSU još uvijek nedovoljno precizni (8,9). Tireoidna autoantitijela (pogotovo antitijela na tireoidnu peroksidazu i antimikrosomalna antitijela) učestalija su u pacijenta s CSU, nego u općoj populaciji; ali su najčešće praćena normalnom funkcijom štitnjače. Međutim, čak i u nedostatku hipo- ili hipertireoze, pacijenti s autoantitijelima štitnjače često slabo reagiraju na standardnu terapiju za CSU i pokazuju duži tijek bolesti (6). Smatra se da cirkulirajuća autoantitijela koja su prisutna u AIBŠ, vitiligu, SLE i ostalim autoimunim bolestima, križnom reaktivnosti uzrokuju pojavnost urtikarije (8).

## **1.2. Patofiziološki mehanizmi nastanka CSU**

Patofiziologija nastanka CSU još uvijek nije u potpunosti istražena, no određeni predloženi patofiziološki mehanizmi mogu pomoći pri shvaćanju bolesti i njenog odgovora na terapiju.

Urtikarija nastaje uslijed otpuštanja vazoaktivnih tvari iz upalnih stanica u koži, mastocita (MC) i bazofila, dominantno histamina i bradikinina, te faktora aktivacije trombocita (*engl. platelet activating factor, PAF*) u površnom sloju dermisa, što uzrokuje aktivaciju senzornih živaca i vazodilataciju, te posljedičnu ekstravazaciju plazme, to jest dermalni edem. Signali aktivacije mastocita su heterogeni i različiti. Ovi medijatori uzrokuju tipičnu simptomatologiju urtikarije poput eritema, urtika, angioedema i pruritusa. Vazodilatacija i povećana permeabilnost postkapilarnih venula rezultiraju edemom površnog i srednjeg dermisa. To uključuje i infiltraciju s upalnim stanicama, pogotovo CD4 (*engl. cluster of differentiation, CD*) limfocitima, te eozinofilima, monocitima, bazofilima i neutrofilima. Također, pojavljuje se popratna bazopenija, koja je povezana s težinom bolesti, ali koja se normalizira pri rezoluciji simptoma. Citokini koji su prisutni u CSU otpuštaju se uslijed miješanog imunološkog odgovora Th1/Th2 limfocita (*engl. T helper cells*) (10).

Imunološki mehanizmi (autoreaktivnost ili autoimunost) su predloženi kao faktori degranulacije MC i bazofila. Razni elementi imunološkog sustava imaju mogućnost aktivacije MC, uključujući imunoglobulin G (IgG) i IgE autoantitijela, razni peptidi i fragmenti komplementa (10). U 30-50% slučajeva, prisutna su IgG autoantitijela protiv IgE-a ili protiv visoko afinitetnog IgE receptora (FcεR1a). Ta autoantitijela također aktiviraju klasični put komplementa, te generiraju anafilatoksine poput frakcija C5a ili C3a, koja se vežu za svoj receptor na MC i induciraju njihovu degranulaciju (10).

Prema izvješću „Collegium Internationale Allergologicum“ (CIA), dosadašnja istraživanja su definirala dva endotipa CSU; tip I autoimune CSU, to jest CSU nastalu radi autoalergije putem IgE protutijela usmjerenih na autoalergene (poput tireoperoksidaze (TPO)); i tip IIb autoimune CSU u kojem se nalaze autoantitijela

usmjerena na MC (10). Tip I CSU također eksplicira IgE autoantitijela usmjerena na razne druge autoantigene osim TPO, od kojih su mnogi izraženi u koži, uključujući tireoglobulin, tkivni faktor i IL-24 (10). Nadalje, pokazalo se u nekim, ali ne svim studijama, da su IgE autoantitijela odgovorna za povećane ukupne razine IgE u pacijenata s CSU. U studijama koje su pokazale povećane vrijednosti IgE u pacijenata s CSU, utvrđeno je da je većina IgE usmjerena protiv autoantigena za razliku od osoba koje nisu imale CSU (12).

CIA također sugerira da se pacijenti s autoimunom CSU tipa I i tipa IIb razlikuju po značajkama bolesti, laboratorijskim biljezima i odgovoru na liječenje (10). Autoimuna CSU tipa I se odlikuje visokim auto-IgE i normalnim ili visokim vrijednostima ukupnog IgE-a, dok tip IIb ima visoke vrijednosti auto-IgG-a, a ukupan IgE snižen, visok CRP osobito u napadima bolesti i često pozitivna ANA protutijela. Potonja skupina također češće imaju niske bazofile i eozinofile, te su ti pacijenti pozitivni na testove aktivnosti bazofila: test otpuštanja histamina iz bazofila (*engl. basophile histamine release assay, BHRA*), test serumske aktivnosti preko bazofila (*engl. basophil activating serum activity, BASA*); potom na autologni test vlastitim serumom (*engl. autologous serum skin test, ASST*), Western Blot ili ELISA test. ASST je najčešće korišten, lako dostupan laboratorijski test ne bi li se detektirala autoimuna CSU (10,11). Nadalje, Tip I CSU pokazuje veću incidenciju pridruženih atopijskih bolesti, dok tip IIb ima veću incidenciju pridruženih autoimunih bolesti. Smatra se kako bolesnici s autoimunim CSU tipa IIb pokazuju veću aktivnost i duže trajanje bolesti (10).

### **1.3. Liječenje**

Inicijalno liječenje CSU po aktualnim internacionalnim smjernicama (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO) predstavlja postepeno uvođenje različitih modaliteta

terapije (1,13). Kao prva linija uvodi se druga generacija antihistaminika (AH) u standardnoj terapijskoj dozi. Ako pacijent s inicijalnom dozom nije postigao adekvatnu kontrolu bolesti unutar jedan do dva tjedna od početka terapije, kao druga linija liječenja preporučuje se povećanje doze do maksimalno četverostruke (1). Po Američkim smjernicama iz 2018. preporuča se i kombiniranje AH prve generacije u drugoj liniji liječenja (14). Potrebno je još nadodati kako se u smjernicama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje spominju i antileukotrienski lijekovi (montelukast), koji su izuzeti iz međunarodnih smjernica 2018. godine radi limitiranih dokaza o djelovanju, te su navedeni kao alternativna terapija (1).

U slučaju da se tijekom nekoliko sljedećih tjedana ne postigne kontrola simptoma, CSU se smatra refraktornom na AH. Kod refraktorne CSU, kao treća linija liječenja preporuča se primjena biološke terapije uz nastavak primjene oralnih AH. Za sada je od bioloških lijekova u ovoj indikaciji odobren omalizumab, monoklonsko protutijelo protiv IgE (1).

Za pacijente koji nisu postigli odgovarajuće olakšanje kombinacijom većih doza AH i omalizumabom, ili nemaju pristup omalizumabu, kao četvrta linija predlaže se imunosupresivna terapija inhibitorima kalcineurina, to jest ciklosporinom ili alternativno takrolimusom (1,14). Kao alternativa inhibitorima kalcineurina, navode se mikofenolat mofetil, dapson, sulfasalazin i hidroksiklorokin (1). U 15-20% pacijenata koji nisu uspjeli odgovoriti na omalizumab, najučinkovitiji je bio ciklosporin, kako je pokazano u dvostruko slijepim, placebo kontroliranim studijama (15).

U slučaju slabe kontrole bolesti, koja uz svu navedenu terapiju ne regredira, ili akutne egzacerbacije urtikarije, preporučuje se kratkotrajna upotreba sistemskih kortikosteroida. Koliko god korištenje kortikosteroida može imati povoljan učinak na povlačenje simptoma, njihova dugotrajna upotreba bi se trebala izbjegavati (1).

Uz medikamentnu terapiju bitno je naglasiti pacijentima da izbjegavaju potencijalne okidače, poput određene hrane, konzervansa, nesteroidnih protuupalnih lijekova, ili pak stresa.

### 1.3.1. Omalizumab

Omalizumab je rekombinantno, monoklonsko, humanizirano IgG protutijelo usmjereno protiv IgE antitijela. Prema EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO smjernicama preporučuje se kao treća linija terapije kod pacijenata s CSU, to jest kod pacijenata kod kojih se primjenom AH u višestrukim dozama ne postiže kontrola bolesti (1). Odobren je za upotrebu u većini zemalja svijeta 2013. godine (16), kao jedina biološka terapija za CSU kod pacijenata starijih od 12 godina. Omalizumab je uz CSU odobren i za liječenje astme, te nazalne polipoze (17).

Omalizumab kao IgG monoklonsko protutijelo ostvavljuje svoje djelovanje inhibicijom veznog mjesta IgE-a, vezanjem za Cε3 domenu njegova teškog lanca, kojom se IgE veže za svoj visoko-afinitetni receptor FcεRI i nisko-afinitetni receptor FcεRII na mastocitima i bazofilima. Sa smanjenom učestalošću vezanja IgE-a, smanjuje se i aktivnost i otpuštanje medijatora upale, ali se i „down-regulira“ broj receptora. Smatra se da omalizumab interferira s antigenima koji potiču vezanje IgE-a, i time posljedično smanjuje afinitet IgE protutijela za MC (13,18,19). Tako bi mogla uslijediti desenzitizacija MC i bazofila, što bi moglo objasniti ulazak pacijenata u dugoročnu remisiju.

Omalizumab je pokazao učinkovitost pri administraciji doza od 150-300 mg mjesečno, pri čemu je doziranje neovisno o razini ukupnog IgE-a u serumu, za razliku od primjene pri liječenju astme (1). Smjernice nalažu aplikaciju doze od 300 mg supkutano svaka četiri tjedna, tijekom razdoblja od 24 tjedna, to jest 6 mjeseci.

Terapiju administrira isključivo zdravstveni djelatnik, supkutanom injekcijom u područje deltoidnog mišića, ili alternativno u područje bedara.

Meta-analiza sedam randomiziranih istraživanja u kojima je sudjelovalo 1312 pacijenta, pokazala je visoku učinkovitost omalizumaba i pad aktivnosti bolesti kod pacijenata s refraktornom CSU (18). Klinička studija GLACIAL, koja je uključena u meta-analizu, pokazala je kliničku učinkovitost omalizumaba u dozi od 300 mg supkutano već u prvom tjednu nakon aplikacije lijeka, a u 12. tjednu, više od polovine pacijenata imalo je dobro kontroliranu urtikariju ( $UAS7 < 6$ ), dok je jedna trećina imala kompletan odgovor na terapiju (*engl. complete response*, CR) tj.  $UAS7 = 0$ . Rezultati su pokazali kako omalizumab u dozi od 300 mg tijekom ciklusa od 6 mjeseci korelira s najboljim terapijskim odgovorom. Vremenski medijan u kojem se ostvario  $UAS7 < 6$  je iznosio 3 tjedna u ASTERIA II i 6 tjedana u ASTERIA I i GLACIAL kliničkoj studiji (19).

Od strane Europske agencije za lijekove (*engl. European Medicines Agency*; EMA) zabilježena je nekolicina blagih do umjerenih nuspojava. Kao najčešće nuspojave (u 1 od 10 ljudi) spominju se glavobolja, te bol, oticanje, crvenilo i svrbež na mjestu aplikacije lijeka. U skupini pacijenata sa CSU spominju se i artralgije, sinusitis i upale gornjeg dišnog sustava (17). Međutim, prijavljene su kod nekih pacijenata i anafilaktičke reakcije, koje se najčešće odvijaju unutar 48 sati od primjene terapije. Stope anafilakse nisu više nego li pri primjeni drugi bioloških terapija (17).

### 1.3.2. Nove terapijske opcije

Za sada, omalizumab je jedini odobreni biološki lijek za liječenje CSU. Iako se liječenje CSU uvelike promijenilo uvođenjem omalizumaba, i dalje postoje pacijenti u kojih izostaje željeni terapijski odgovor. Razni lijekovi poput ligelizumaba (anti-IgE

monoklonskog protutijela), dupilumaba (humanog monoklonskog protutijela protiv IL-4 receptora alfa) odobrenog za liječenje atopijskog dermatisa ili lijekova koji djeluju na inhibiciju stimulacije MC (lirentelimab), ili na nivou staničnog signaliziranja MC poput inhibitora Brutonove tirozin kinaze fenebrutiniba i remibrutiniba, su u II. i III. fazama kliničkih ispitivanja (20,21,22). Posebnu pozornost među ovim terapijskim opcijama zauzima ligelizumab (20,23).

Ligelizumab je humano, monoklonsko IgG1 antitijelo koje visoko afinitetno veže Cε3 segment IgE antitijela kojim eliminira slobodan IgE, suprimira FcεRI na bazofilima. Mehanizam djelovanja ligelizumaba temelji se na vezanju za slobodan IgE te onemogućava njegovo vezanje za receptore MC i bazofila čime posljedično inhibira otpuštanje upalnih medijatora. Naspram omalizumaba, u in vitro uvjetima veže se i do 50 puta jačim afinitetnom za IgE (20). U fazi IIb kliničkog istraživanja na 382 pacijenta, ligelizumab se pokazao kao učinkovitija terapija u liječenju CSU naspram standardne doze omalizumaba od 300 mg (23). Međutim, najnovija saznanja iz faze III kliničkih istraživanja PEARL 1 i PEARL 2 pokazuju suprotne rezultate u kojima ligelizumab pokazuje superiornost naspram placebo u 12. tjednu, ali ne i naspram omalizumaba (24). Iako je činjenica da ligelizumab ima veći afinitet naspram omalizumaba, mnoge studije i klinička iskustva su pokazala da povećane doze omalizumaba (koje su još uvijek „off-label“), pokazuju bolju kontrolu bolesti, čak i u 64% pacijenata koji imaju nekontroliranu CSU liječenu standardnim dozama omalizumaba (25).

Trenutačno je i remibrutinib, visoko selektivan, potentan oralni BTK inhibitor u fazi III. kliničkog ispitivanja, te se temeljem inicijalnih rezultata pokazao brz i učinkovit u kontroli CSU (26).



### 1.3.3. Prediktori odgovora na terapiju

Biomarkeri uvelike pomažu u predviđanju tijeka bolesti, ali i odgovora na samu terapiju. Nekoliko je potencijalnih biomarkera u CSU koji bi mogli predvidjeti odgovor na liječenje, no za pet je sigurno da pokazuju i dobru kliničku korelaciju, dok je za ostale trenutačno nedovoljno dokaza. Tu pripadaju ukupni IgE, CRP, ASST, antitijela na tireoidnu peroksidazu (anti-TPO), te interleukin-17 (IL), IL-31, IL-33 (11). Popratni angioedem (AE) ukazuje na teži oblik bolesti, kao i mlađa dob obolijevanja (11,27).

Vrijednosti IgE-a niže su u pacijenata koji ne reagiraju na anti-IgE terapiju to jest omalizumab, dok pacijenti s višim vrijednostima imaju bolji odgovor, ali brže dožive relaps bolesti po prekidu liječenja. Pacijenti s povišenim vrijednostima CRP-a pokazuju veću aktivnost bolesti, ali i kraći vijek trajanja iste. CRP raste osobito u napadima bolesti. Pacijenti s težim oblikom bolesti imaju više razine IL-17, te IL-33 u usporedbi s pacijentima sa slabije izraženom simptomatologijom. Svrbež je izraženiji kod pacijenata sa visokim razinama IL-31. Pozitivan ASST test korelira s težom kliničkom slikom, dok pacijenti s anti-TPO pokazuju duže trajanje bolesti (11).

Smatra se da na terapiju antihistaminicima neće odgovoriti pacijenti koji imaju ASST pozitivitet te visok CRP, to jest pacijenti s tipom IIb autoimune CSU. Kod pacijenata tipa IIb možemo očekivati i slabiji ili odgođeni, kasni odgovor na omalizumab ili pak izostanak istog uslijed niskih vrijednosti IgE-a. Ti su pacijenti kandidati za jedan od oblika imunosupresivne terapije, bilo ciklosporinom, metotreksatom ili nekim drugim lijekovima (10,11).

Konkomitantna kronična inducibilna urtikarija (*engl. chronic inducible urticaria*, CIndU) pokazuje veću aktivnost bolesti i CRP-a kao i pridruženi angioedem. CIndU izuzev AH nema omalizumab u „label zoni“ liječenja, ali određeni prikazi slučaja i

serije prikaza slučajeva, a čak i dva klinička istraživanja, pokazuju djelotvornost terapije omalizumabom i u ovoj skupini pacijenata (15,40,41).

#### 1.3.4. Djelovanje bioloških lijekova na patomehanizme CSU

Djelotvornost anti-IgE liječenja, omalizumaba ili ligelizumaba zasniva se i na tipu I autoimunog patomehanizma. Omalizumab snižava razinu ukupnog IgE-a, koji je pokretač tipa I, ali i snižava razinu visoko-afinitetnog receptora FcεRI na MC, ciljne molekule u tipu IIb. Većina pacijenata postigne remisiju bolesti unutar prvog mjeseca od aplikacije lijeka, što potvrđuje patomehanizam tipa I, u kojem anti-IgE liječenje veže cirkulirajući, slobodan IgE. Kod nekih pak bolesnika, remisija se ostvari tek nakon par mjeseci terapije, ako i tad, što ide u prilog patogenetskom tipu IIb, gdje smanjivanjem slobodnog IgE-a postepeno dolazi i do „down regulacije“ FcεRI mastocita, koji su glavna meta u IIb tipu autoimunosti (12).

## 2. Svrha rada

Cilj ovog rada je procijeniti učinkovitost i nuspojave liječenja omalizumabom te kliničke i demografske karakteristike pacijenta s refraktornom CSU koji su liječeni omalizumabom na Klinici za dermatovenerologiju KBC-a Rijeka u periodu od 1. veljače 2019. godine do 15. lipnja 2022.

## 3. Ispitanici i postupci

Istraživanje je provedeno u skladu sa svim primjenjivim smjernicama, te su se prilikom izrade rada strogo poštovali temeljni bioetički principi te je osigurana privatnost i zaštita osobnih podataka ispitanika. Istraživanje je provedeno retrospektivno uz odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Rijeka. Za potrebe istraživanja prikupljali su se medicinski podaci pacijenata koji su liječeni omalizumabom iz računalnog sustava Integriranog Bolničkog Informacijskog Sustava (IBIS) KBC-a Rijeka.

U istraživanje su uključeni svi pacijenti s CSU u kojih je započeto liječenje omalizumabom (300 mg s.c.), a koji su liječeni na Klinici za dermatovenerologiju KBC-a Rijeka u razdoblju od 1. veljače 2019. do 15. lipnja 2022. godine. Od medicinske dokumentacije iz računalnog susatava zabilježeni su dob, spol, povijest bolesti (uključujući komorbiditete), trajanje i težina CSU, prepisano liječenje te laboratorijski parametri (u slučaju da su priloženi). Kao graničnu vrijednost koja bi označavala povišene vrijednosti IgE u serumu uzeli smo vrijednosti iznad 87 [kIU/L], dok za manjak vitamina D u serumu, tj njegovog oblika 25-dihidroksivitamina D vrijednosti ispod 75 [nmol/L].

U svrhu obrade i prikaza prikupljenih podataka korišteni su programi Microsoft Wordi Microsoft Excel (Microsoft Office).

### 3.1. 7- day Urticaria Activity Score

Intenzitet bolesti mjereno je pomoću upitnika „7-day Urticaria Activity Score“ (UAS7), putem kojeg pacijenti ocjenjuju težinu svoje bolesti tijekom sedam dana prije ambulantnog pregleda bodujući brojnost urtika i intenzitet svrbeža (Tablica 1). Pacijenti boduju simptome na dnevnoj bazi po principu da zabilježe 0 bodova ako nemaju urtika; 1 bod ukoliko su zabilježili manje od 20 urtika unutar 24 sata; 2 boda ukoliko su zabilježili 20 do 50 urtika unutar 24 sata, i 3 boda ukoliko bilježe više od 50 urtika tijekom 24 sata. Usporedno tome, svakodnevno vrednuju i intenzitet svrbeža, na način da zabilježe 0 bodova ukoliko ne osjećaju svrbež, 1 bod ukoliko je svrbež blagog intenziteta, 2 boda ukoliko je svrbež izražen, ali ih ne ometa u dnevnim aktivnostima ili spavanju te 3 boda u slučaju intenzivnog svrbeža koji ih ometa u obavljanju dnevnih aktivnosti ili snu. U jednom danu bolesnik može imati maksimalan zbroj bodova od 6, što bi indiciralo bolesnika s više od 50 urtika i svrbežom koji ga ometa u dnevnim aktivnostima ili snu; dok bi maksimalan tjedni zbroj iznosio 42. Viši UAS7 ukazuje na veću aktivnost bolesti.

**Tablica 1.** Određivanje težine urtikarije prema „Urticaria Activity Score“

<b>BODOVI</b>	<b>URTIKE</b>	<b>SVRBEŽ</b>
<b>0</b>	Nijedna	Bez svrbeža
<b>1</b>	Mali broj (manje od 20 urtika u 24 sata)	Blagi svrbež
<b>2</b>	Umjeren broj (20-50 urtika u 24 sata)	Umjereni svrbež (ne smeta u dnevnim aktivnostima ili spavanju)
<b>3</b>	Velik broj (više od 50 urtika u 24 sata ili gigantske urtike)	Intenzivni svrbež koji smeta u obavljanju dnevnih aktivnosti ili remeti san

### 3.2. Definiranje terapijskog odgovora

Terapijski odgovor definirali smo kao potpuni odgovor ili (*engl. complete response, CR*) to jest smanjenje UAS7 za  $\geq 90\%$  od početne vrijednosti (*engl. UAS7 baseline*) ili postizanje  $UAS7 \leq 6$ ; a djelomični odgovor (*engl. partial response, PR*) kao smanjenje UAS7 za 30-89% u odnosu na početnu vrijednost.

**Tablica 2.** Definicije terapijskog odgovora

<b>Complete response (CR)</b>	smanjenje UAS7 za $\geq 90\%$ od početnog ili $UAS7 \leq 6$
<b>Partial response (PR)</b>	smanjenje UAS7 za 30-89% od početnog

Complete response=potpuni odgovor, partial response=parcijalni odgovor, *UAS7= urticaria activity score over 7 days*

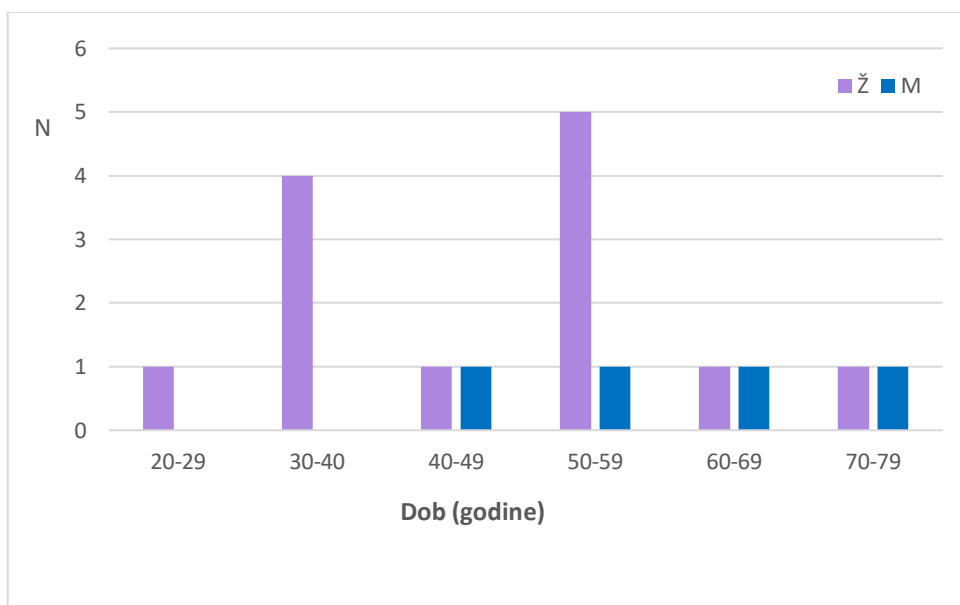
### 3.3. Definiranje brzine terapijskog odgovora

Brzinu terapijskog odgovora definirali smo u tri kategorije: ispitanike s brzim odgovorom (*engl. fast responders*) koji su ostvarili CR unutar 4 tjedna od aplikacije 1. doze; potom ispitanike sa sporim odgovorom (*engl. slow responders*) koji su ostvarili CR unutar mjesec dana od aplikacije 3. doze (u razdoblju od 12. do 16. tjedna od aplikacije 1. doze) te kasne respondere (*engl. late responders*) koji su ušli u CR u razdoblju nakon aplikacije 4. doze (iza 16. tjedna).

## 4. Rezultati

### 4.1. Demografska obilježja i laboratorijski parametri

Retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije u trogodišnjem periodu od 2019. do 2022. godine pronađeno je ukupno 18 pacijenata s CSU liječenih barem jednom dozom omalizumaba, a sveukupno je primijenjeno 174 doze. U ispitanom uzorku nalazi se 14 žena (77,7%) i 4 muškarca, prosječne dobi od 57 godina (raspon 27-75) (Slika 3).



**Slika 3.** Distribucija po dobi i spolu pacijenata s CSU koji su liječeni omalizumabom (Ž=žene, M=muškarci)

Medijan početnog rezultata UAS7 (*engl. UAS7 baseline*) bio je 31 (raspon 28-40).

Kod 56% pacijenata urtikarija je bila praćena epizodama angioedema.

Ukupna razina IgE-a u serumu bila je povišena u 61% pacijenata (raspon 133,1-427,9 kIU/L) (Tablica 3).

Od 12 pacijenata kojima je izmjerena koncentracija vitamina D, 83% je pokazalo snižene vrijednosti (raspon 29,1-73,5 nmol/L).

Prisutnost AIBŠ evidentirana je u 44% pacijenta, dok ih je 11% imalo pozitivna ANA (Tablica 3).

50% pacijenta imalo je barem jedan atopijski komorbiditet, uključujući AR kod 4 pacijenta, astmu kod 2 pacijenta, te alergiju na lijekove u osobnoj anamnezi 4 pacijenta (alergija na penicilin kod 2 pacijenta, ibuprofen i naproksen kod 1 pacijentice te alergija na fiksnu kombinaciju tramadolklorid-paracetamol kod zadnje pacijentice).

Dva pacijenta imaju popratnu ClndU, pri čemu oboje imaju konkomitantni dermatografizam, dok jedan od njih boluje i od urtikarije na toplo i hladno. Jedan je odgovorio brzim odgovorom, a druga pacijentica je ostvarila samo PR (Tablica 3).

**Tablica 3.** Prikaz demografskih podataka i laboratorijskih parametara svih ispitanika

Karakteristike	n=18
<b>Dob (godine), M (X min -X max)</b>	57 (27-75)
<b>Žene, n (%)</b>	14 (77)
<b>Angioedem, n (%)</b>	10 (56)
<b>UAS7 baseline, M (X min -X max)</b>	31 (28-40)
<b>Ukupni IgE, M (X min -X max)</b>	153,0 (0,3-417,9)
<b>Povišen ukupni IgE, n (%)</b>	11 (61)
<b>Ukupni vitamin D, M (X min -X max)</b>	63,2 (26,7-104,5)
<b>Snižen uk. Vitamin D, n (%)</b>	10 (83)
<b>Komorbidity</b>	
<b>Atopijski komorbidity, n (%)</b>	9 (50)
<b>Astma</b>	2
<b>Alergijski rinokonjuktivitis</b>	4
<b>Alergija na lijekove</b>	4
<b>Autoimuna bolest štitnjače, n (%)</b>	8 (18)
<b>CIndU, n (%)</b>	2 (11)
<b>ANA, n (%)</b>	2 (11)

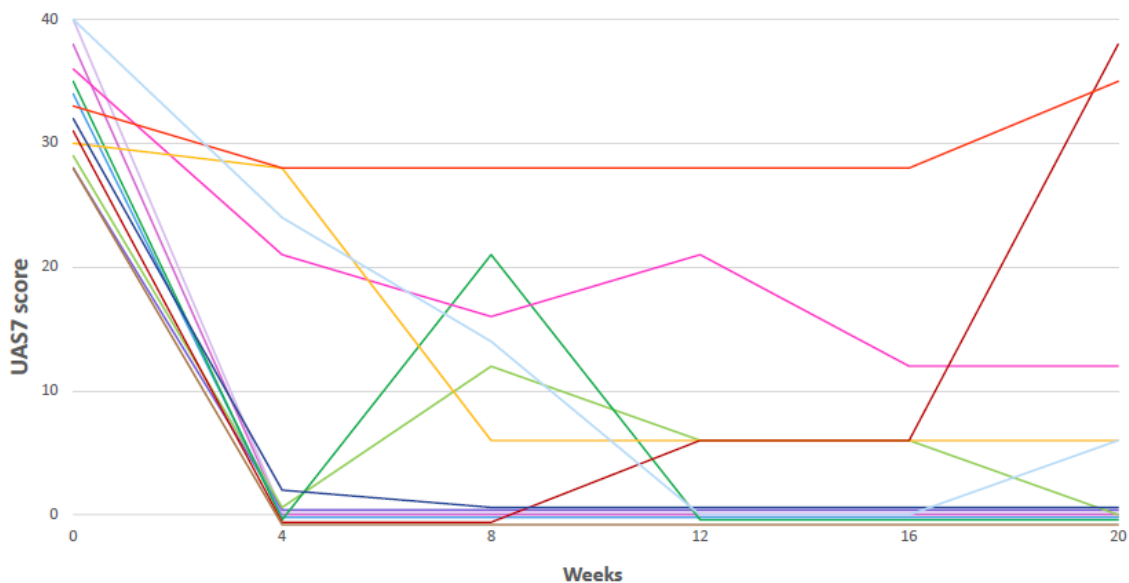
M=medijan, Xmin=minimum raspona; Xmax=maksimum raspona; UAS7 baseline (*engl. Weekly Urticaria Activity Score*)= „ocjena aktivnosti urtikarije tijekom 7 dana“ na početku terapije, AE=angioedem, ANA=antinuklearna antitijela, CIndU=kronična inducibilna urtikarija



## 4.2. Odgovor na prvi ciklus terapije omalizumabom

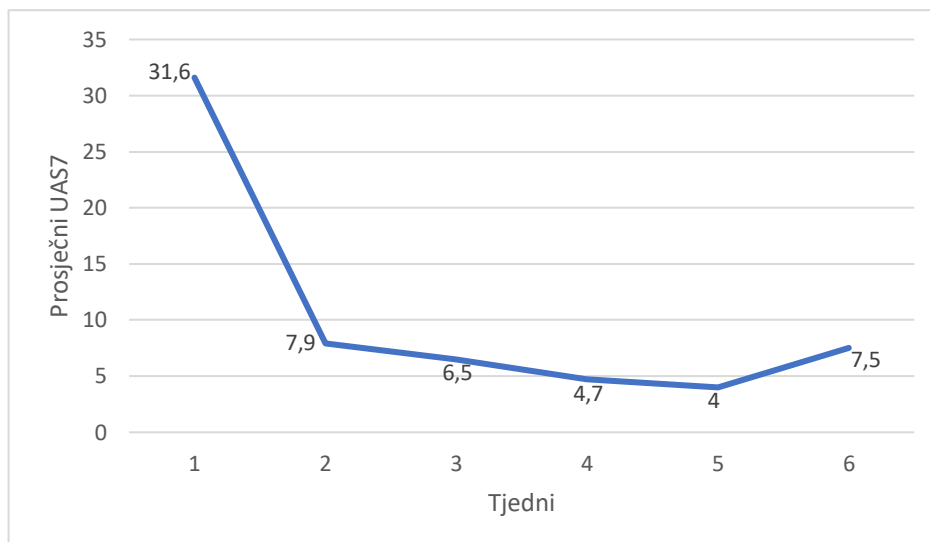
Ukupno 14 ispitanika završilo je jedan šestomjesečni ciklus terapije (Slika 4, 5) od kojih je 1 ispitanica završila 4 ciklusa terapije, 2 ispitanika su završila 3 ciklusa, a 2 ispitanika su završila 2 ciklusa terapije.

Do kraja prvog ciklusa terapije, 13 pacijenata (92%) je doseglo CR, a 1 pacijent PR. Ostvarili su CR u prosjeku od 6,8 tjedana od aplikacije prve doze. Slika 4 i Slika 5 prikazuju dinamiku odgovora na šestomjesečni ciklus terapije omalizumabom, a Tablica 4 brzinu odgovora.



**Slika 4.** Odgovor na prvi 6-mjesečni ciklus liječenja omalizumabom.

Prikazani su pacijenti koji su završili najmanje 6 mjeseci terapije. Svaki pacijent je prikazan u drugoj boji. UAS7, ocjena aktivnosti urtikarije tijekom 7 dana prije primjene svake doze omalizumaba. Vrijednosti su prilagođene ne bi li graf bio čitljiv.



**Slika 5.** Prosječna ocjena aktivnosti urtikarije tijekom 7 dana (UAS7) kod svih pacijenata tijekom prvog 6-mjesečnog ciklusa terapije.

**Tablica 4.** Brzina odgovora na prvi 6-mjesečni ciklus terapije omalizumabom

PACIJENT	UAS7 baseline	UAS7 min.	CR	Vrijeme do CR [tjedni]	Relaps po završetku ciklusa	Broj 6-mjesečnih ciklusa
1	28	0	+	1	+	4
2	28	0	+	0,29 (2 dana)	+	4
3	40	0	+	8	+	4
4	40	0	+	0,14 (1 dan)	+	2
5	28	0	+	0,29 (2 dana)	+	2
6	40	0	+	12	+	2
7	32	0	+	4	-	
8	28	0	+	4	-	
9	35	0	+	4	+	2
10	36	12	PR	PR	PR	
11	35	0	+	1	-	
12	30	0	+	24	-	
13	28	0	+	1	-	
14	40	0	+	1	-	

Prikazani su pacijenti koji su završili najmanje jedan šestomjesečni ciklus. UAS7 baseline (*engl. Weekly Urticaria Activity Score*)=„ocjena aktivnosti urtikarije tijekom 7 dana“ na početku terapije, UAS7 min.= najmanja vrijednost UAS7 postignuta tijekom terapije, CR=kompletna remisija (*engl. complete response*), PR= parcijalni odgovor (*engl. partial responder*)

#### 4.2.1. Brzi responderi

71% ispitanika (n=10), brzih respondera, postiglo je CR u unutar 4 tjedna od aplikacije prve doze, s prosječnim vremenom do CR od 12.2 dana, od čega je 6 ispitanika postiglo remisiju u prvom tjednu od aplikacije lijeka, poneki već nakon jednog dana od aplikacije (Tablica 4).

Od sveukupno 10 ispitanika koji su odgovorili brzim odgovorom, njih 40% postiglo je dugoročnu remisiju bolesti te su u remisiji prosječno 15 mjeseci (raspona od 7 mjeseci do 26 mjeseci) (Tablica 4). Među njima se nalazi i jedna pacijentica koja je ušla u relaps tijekom terapije u 20. tjednu, ali je naposljetku ostvarila dugotrajnu remisiju bolesti. Jedan je pacijent tek završio prvi ciklus terapije pa je teško procijeniti hoće li ući u relaps bolesti.

Polovina je pacijenata ušla u relaps bolesti u prosjeku 6,4 tjedana po završetku prvog 6-mjesečnog ciklusa liječenja. Ti ispitanici su nakon ponovne aplikacije lijeka postigli remisiju brzim odgovorom, kao i u prvom ciklusu.

Ispitanici u dugoročnoj remisiji imali su značajno niže vrijednosti ukupnog IgE srednje vrijednosti 62,6 (raspon 0,3-133,1 kIU/L), dok je kod pacijenata koji su ušli u relaps bolesti srednja vrijednost bila znatno viša (282,6, raspon 23,4-549 kIU/L).

#### 4.2.2. Spori i kasni responderi

Kod naših ispitanika nalazilo se dvoje sporih respondera, jedan kasni responder i jedan parcijalni responder. Od sporih respondera, jedan je postigao CR u 12. tjednu, dok je druga ispitanica ostvarila CR u 8. tjednu, stoga bi je klasificirali kao „sporiji“ odgovor na terapiju, iako je odgovorila u periodu prije 12.tjedna, što smo definirali kao granicu za spori odgovor na terapiju (Tablica 5).

Oba spora respondera su ušla u relaps otprilike mjesec dana nakon završetka prvog ciklusa liječenja, pri čemu je jedna ispitanica i nakon 3 ponovno započeta

ciklusa liječenja (*engl. retreatment*), ostvarila samo parcijalan odgovor (Tablica 4, 5). Drugi ispitanik tek je u prvom retreatmentu (u 12. tjednu ostvario PR, smanjenjem UAS7 na 50% početne vrijednosti). Kod sporih respondera također je prisutan visok UAS7 koji kod naših ispitanika iznosi 40 od maksimalnih 42.

Jedna ispitanica, iako bila u PR tijekom cijelog liječenja, kao kasni responder ostvarila je CR po završetku 6-mjesečnog ciklusa i za sada je u dugoročnoj remisiji (posljednjih 18 mjeseci).

Tijekom liječenja zabilježen je recidiv difuznog tipa alopecije areate (AA) kod jedne pacijentice te je obustavljena terapija u 12. tjednu (Slika 6). Neovisno o tome, pacijentica je ostvarila PR (UAS7 baseline 40, dok je trenutni UAS7=8). Kod ostalih pacijenata nisu zabilježene nuspojave.

Ostali demografski parametri, popratni angioedem, kao i laboratorijski parametri utvrđene AIBŠ, prisutnosti atopijskih komorbiditeta, ANA ili sniženih vrijednosti vitamina D nisu pokazali značajnu povezanost ulaska u remisiju u našoj skupini pacijenata.

**Tablica 5.** Prikaz demografskih i laboratorijskih parametara po brzini odgovora ispitanika na terapiju

N.	spol	dob	AE	UAS7 baseline	CR [tj.]	Relaps [tj.]	CR u retreat.	N rt.	ATOP	AIBŠ	ANA	uk. IgE	vit. D
<b>BRZI RESPONDERI U RETREATMENTU</b>													
1	Ž	59	-	28	1	+[5]	+	3	-	+	-	252,6	30,3
2	Ž	71	-	28	0,29	+[4]	+	3	-	-	-	549	61,5
4	Ž	27	+	40	0,14	+[8]	+	1	+	-	+	170	63,2
5	Ž	59	+	28	0,29	+[15]	+	1	+	-	-	23,4	
9	Ž	38	+	35	4	+[3]	+	1	+	-	-	417,9	70,7
<b>BRZI RESPONDERI U DUGOROČNOJ REMISIJI</b>													
1	Ž	58	+	35	1	-			-	+	+	34,3	89,4
13	M	69	-	28	1	-			-	-	-	82,6	105
7	Ž	64	-	32	4	-			+	-	-	0,3	
8	M	45	+	28	4	-			-	-	-	133,1	
<b>SPORI RESPONDERI U RETREATMENTU</b>													
3	Ž	59	-	40	8	+[4]	-	3	-	-	-	227,4	26,7
6	M	75	-	40	12	+[6]	-	1	+	-	-	73,4	
<b>KASNI RESPONDER U DUGOROČNOJ REMISIJI</b>													
12	Ž	32	+	30	24	-			+	+	-	3	29,1

AE=angioedem, UAS7 baseline (*engl. Weekly Urticaria Activity Score Baseline*)= „ocjena aktivnosti urtikarije tijekom 7 dana“ na početku terapije, CR (*engl. complete response*)=kompletna remisija, R=relaps bolesti, retreat/rt.=retreatment, ATOP= atopijski komorbiditeti, AIBŠ= autoimuna bolest štitnjače, ANA=antinuklearna antitijela, uk. IgE= ukupni imunoglobulin E, vit.D= plazmatski vitamin D



**Slika 6.** Alopecia areata (difuzni oblik) kao nuspojava koja se pojavila tijekom liječenja omalizumabom

*(Izvor: Peternel S., Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka)*

## 5. Rasprava

### 5.1. Demografski podaci i komorbiditeti

Primijetili smo veću incidenciju refraktorne CSU kod žena (77%), što je u skladu s dosadašnjim istraživanjima, što bi se moglo objasniti i većom incidencijom autoimunih bolesti u žena, nego li u muškaraca (28). Također, medijan dobi naših pacijenata iznosi 57 godina, što je u skladu s već poznatim saznanjima kako se CSU pojavljuje ponajprije u 50-im godinama života (2). Druge demografske razlike nisu primijećene ni ispitane.

ClndU se često javlja kao konkomitantna bolest s CSU (u oko 20% bolesnika) i najčešći je komorbiditet CSU (28). Stoga bi trebalo uvijek ispitati da li pacijenti s CSU boluju od ClndU i obrnuto. Aktivnost bolesti je u tih pacijenata viša, kao i pridruženi angioedem (3). Po recentnim istraživanjima i ClndU pokazuje odgovor na omalizumab (41). U naših ispitanika svega dva pacijenta boluju od dermatografizma, dok jedan od njih je boluje i od urtikarije na toplo i hladno. Naši pacijenti s ClndU nisu imali pridružen angioedem, dok je jedan odgovorio brzim odgovorom, a druga pacijentica je ostvarila samo PR.

### 5.2. Atopijski komorbiditeti i CSU

Od 18 ispitanika, 44% bolesnika je imalo konkomitantnu atopijsku bolest u osobnoj anamnezi, 4 bolesnika (22%) alergijski rinitis (AR), 2 (11%) astmu, što je u skladu s istraživanjem Shalom G. i sur., u čijem je istraživanju u skupini od 11,271 pacijenata s CU utvrđeno 19,9% bolesnika s AR te 10,8% s astmom (29). Od naših ispitanika, 4 (22%) je imalo i alergiju na lijekove uključujući NSAID te penicilin. Atopija se povezuje s raznim autoimunim bolestima, tako i sa CSU. IgE osjetljivost je puno veća kod pacijenata s CSU nego li u općoj populaciji. Štoviše, povezanost CSU

i atopijskih bolesti može se povezati teorijom da pomoćnički limfociti T aktiviraju MC, no to još nije u potpunosti razjašnjeno (29).

### **5.3. Uloga vitamina D u CSU**

Kod naših pacijenata u kojih je izmjerena vrijednost vitamina D, snižene vrijednosti su bile prisutne u 83% ispitanika. Uloga vitamina D u imunološkom sustavu je raznolika, a kod CSU se smatra bitnom njegova inhibicija limfocita T, koja posljedično smanjuje produkciju IgE, te njegovo djelovanje u proliferaciji, diferencijaciji i funkciji MC (30,31). Povezanost vitamina D i atopijskih bolesti je otprije poznata, poput sniženih vrijednosti uočenih u pacijenata s alergijama na hranu, rinosinusitisom, astmom te atopijskim dermatitisom. Također, snižene vrijednosti su zabilježene i u drugim dermatološkim stanjima poput psorijaze, vitiliga, sistemske skleroze, SLE te teškog oblika alopecije areate (30).

U sistemskom pregledu Tuchina i sur., pregledana istraživanja nisu egzaktno pokazala povezanost niskih vrijednosti vitamina D s razvojem CSU, ali uočena je značajno snižena vrijednost u visokog broja ispitanika (30). Šest istraživanja pokazalo je da nadomjestak visokim dozama vitamina D (vitamin D3- minimalno 28,000 IU/tjedno tijekom 4–12 tjedana, ili vitamin D2- 140,000 IU/tjedno tijekom 6 tjedana) značajno smanjuje aktivnost CSU. Smatra se kako bi nadomjestak visokim dozama vitamina D u budućnosti, kao dodatak terapiji, bio koristan za kontrolu aktivnosti bolesti. Potrebna su dodatna istraživanja ne bi li se odredila “cut-off” vrijednost nadomjesne terapije vitaminom D i ishodi liječenja iste (30,31).



## 5.4. Terapijski odgovor na prvi ciklus liječenja

U našem retrospektivnom istraživanju pokazalo se kako omalizumab pruža brzu remisiju bolesti. Od pacijenata s refraktornom CSU, njih 92% (n=13) koje je primalo dozu od 300 mg omalizumaba postiglo je CR, dok je jedna pacijentica postigla PR. Naši podaci su u skladu s dosad provedenim istraživanjima (1,13) i potvrđuju brz odgovor na omalizumab.

### 5.4.1. Brzi responderi

Gotovo dvije trećine (71%) naših pacijenata brzih respondera, postiglo je CR u unutar 4 tjedna od aplikacije prve doze, od čega je 6 ispitanika postiglo kompletnu remisiju iznimno brzo, tj. već u prvom tjednu od aplikacije lijeka. Pritom je njih 40% postiglo dugoročnu remisiju bolesti, dok je ostatak ispitanika ušao u relaps bolesti u prosjeku 6,4 tjedna po završetku ciklusa, ali su postigli brzu kompletnu remisiju pri ponovnoj aplikaciji lijeka, kao i u prvom ciklusu.

Iako se radi o relativno malom uzorku, čini se da je odgovor na terapiju povezan s vrijednostima ukupnog IgE. Naime, ispitanici u dugoročnoj remisiji imali su značajno niže vrijednosti ukupnog IgE (srednja vrijednost 62,6 kIU/L, raspon 0,3-133,1), negoli pacijenti koji su ušli u relaps bolesti (srednja vrijednost 282,6 kIU/L, raspon 23,4-549). Ovakav je rezultat u suprotnosti s literaturnim podacima, prema kojima relativno niska prosječna vrijednost ukupnog IgE nije povoljan indikator uspješnog terapijskog odgovora (33). Odgovor dugoročne remisije kod bolesnika sa sniženim vrijednostima ukupnog IgE-a mogao bi se objasniti mehanizmom djelovanja omalizumaba, kojim on smanjuje cirkulirajuću količinu IgE-a i „down-regulira“ njegove receptore time u potpunosti „utišavajući“ bolest. Visoke su pak vrijednosti IgE-a povezane s bržim recidivom bolesti nakon obustave terapije omalizumabom, što

upućuje na to da su simptomi bolesti vjerojatno nastali aktivacijom MC putem IgE antitijela (11,33).

Utvrđeno je da je potrebno dugoročno liječenje omalizumabom, obzirom je i sama bolest kroničnog tijeka, stoga je relaps bolesti po prekidu terapije najčešće neminovan. U istraživanjima se navodi relaps bolesti između 3 tjedna i nekoliko mjeseci po završetku ciklusa (28,34). Kod naših ispitanika možemo potvrditi te podatke jer je većina ispitanika ušla u relaps u prosjeku 7 tjedana po završetku ciklusa.

Naše istraživanje potvrđuje brzo djelovanje omalizumaba, što je oprečno njegovoj upotrebi u liječenju astme, gdje postiže optimalan učinak u 12 do 16 tjednu (17).

#### 5.4.2. Spori i kasni responderi

Kod naših ispitanika nalazilo se dvoje „sporih respondera“, jedan kasni responder i jedan djelomični ili parcijalni responder. Od njih je 1 ispitanica, kasni responder, ušla u CR pri obustavi liječenja tj. nakon primijenjene 6. doze lijeka, dok se kod preostalih sporih respondera u nastavku liječenja za sad ne pokazuje CR, već samo PR. U tih pacijenata bi bilo poželjno napraviti detaljniju imunološku obradu i razmotriti primjenu terapije ciklosporinom (1). Gericke i sur. navode povezanost pozitivnog BHRA i pozitivnog ASST-a s odgovorom na liječenje omalizumabom, upućujući na manju šansu za brz, ali i kompletan odgovor kod takvih pacijenata (35). Kada je BHRA pozitivan, smatra se jednim od kriterija za dijagnosticiranje autoimune CSU i identificira pacijente s težim kliničkim oblikom bolesti (36). Iako je siguran i pouzdan, BHRA je rutinski teško dostupan i nažalost nedostupan u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

U nekih bolesnika je i samo smirivanje simptomatologije od velikog značaja, stoga i parcijalna remisija uvelike pomogne u življenju s bolesti. Ferrer i sur. su predložili shemu procijene liječenja kod CR, PR te NR (*engl. non responder*). Ističu kako je bitno procijeniti odgovor na liječenje unutar 1-3 mjeseca od započinjanja terapije. Ako nema odgovora na liječenje unutar tog perioda, pretpostavljaju postojanje autoimune podloge (37). Također predlažu, ukoliko je prisutan PR unutar prva 3 mjeseca, prilagođavanje doze to jest „up-dosing“ terapije, skraćivanje intervala aplikacije lijeka, ili pak oboje. Neki bolesnici doživljavaju recidiv simptoma prema kraju intervala od 4 tjedna između svake aplikacije, pa u njih nalažu skraćivanje intervala aplikacije lijeka. U slučaju da je CR prisutan 3-6 mjeseci, predlažu smanjivanje ili obustavu terapije, ne bi li se ustvrdilo je li došlo do dugoročne remisije. Ako je prisutan PR u trajanju od 3-6 mjeseci, indicira se ponovno postavljanje dijagnoze i ponovna provjera AI podloge, a ako nema odgovora, preporučuje se ukidanje terapije i razmatranje alternativnih opcija (37).

Relaps bolesti po završetku terapije u nekih pacijenata ukazuje na potrebu za prolongiranom terapijom. Potrebne su dodatne studije koje će ocijeniti dugotrajnu upotrebu omalizumaba za liječenje CSU ne bi li se ocijenila korist ili potencijalna šteta kronične primjene terapije. Također, potrebna su dodatna istraživanja ne bi li se odredili prediktivni laboratorijski parametri ili funkcionalna mjerenja odgovora na liječenje.

## **5.5. Nuspojave**

Dosad je relaps AA zabilježen svega nekoliko puta u literaturi (38), dok se s druge strane prolazan gubitak kose spominje kao jedna od nuspojava omalizumaba (39). AA pripada autoimunim bolestima te je njena patogeneza u bliskoj korelaciji s T staničnim autoantigenima, Th1/interferon-  $\gamma$ , Th2,

fosfodiesterazom 4 (enlg. phosphodiesterase 4, PDE4), IL-23 te IL-9. Za pretpostaviti je, da bi potencijalno down-regulacija Th2 signalizacijskih puteva mogla pospješiti Th1 puteve te tako potaknuti razvoj AA tijekom primjene omalizumaba (38). Štoviše, mastociti sudjeluju u regulaciji ciklusa rasta kose, a downregulacija mastocita upotrebom omalizumaba bi mogla imati ulogu u razvoju relapsa AA kod naše pacijentice (38).

Dobra strana našeg retrospektivnog istraživanja je što pokazuje značaj uvođenja biološke terapije u postizanju kompletne remisije, ali i dugoročne kontrole bolesti; no njegova su ograničenja mali broj pacijenata, nedostatak laboratorijskih parametara za sve ispitanike što posljedično čini malen uzorak pri usporedbi određenih podataka.

## 6. Zaključci

1. Omalizumab je visoko djelotvorna terapija u liječenju CSU, u incijalnom tretmanu, ali i u relapsu bolesti. Terapija je to kojom se postiže izrazito brza, ali i dugoročna remisija bolesti te poboljšava kvaliteta života pacijenata, uz minimalnu pojavnost nuspojava.
2. Bilo bi korisno proširiti dijagnostiku pacijenata s CSU, ne bi li lakše identificirali pacijente s tipom IIb autoimune CSU, a time bolje predvidjeli odgovor na terapiju i usmjerili se na adekvatnije liječenje, primjenom imunosupresivne terapije, bilo ciklosporinom, metotreksatom ili drugim lijekovima.

## 7. Sažetak

**Uvod:** Kronična spontana urtikarija (CSU) definirana je prisutnošću urtikarije, sa ili bez angioedema, u razdoblju od 6 tjedana ili duže bez određenog uzroka. CSU koja je rezistentna na antihistaminike liječi se omalizumabom, rekombinantnim monoklonskim humaniziranim antitijelom protiv humanog imunoglobulina E (IgE).

**Cilj:** Predstaviti naše iskustvo s primjenom omalizumaba u liječenju bolesnika s CSU-om.

**Ispitanici i metode:** U ovoj retrospektivnoj studiji pregledani su klinički i laboratorijski parametri bolesnika s CSU liječenim omalizumabom u razdoblju od veljače 2019. do lipnja 2022. godine u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Aktivnost bolesti procijenjena je pomoću sedmodnevne ocjene aktivnosti urtikarije (*weekly urticaria activity score*, UAS7). Potpuni odgovor (*complete response*, CR) definirali smo kao smanjenje početnog UAS7 za  $\geq 90$  % ili postizanje  $UAS7 \leq 6$ , a djelomični odgovor (engl. *partial response*, PR) kao smanjenje od 30 do 89 % u odnosu na početne vrijednosti UAS7.

**Rezultati:** U procijenjenom razdoblju ukupno je 18 pacijenata primilo najmanje jednu dozu omalizumaba. Bilo je 14 žena i 4 muškarca, srednje dobi od 57 godina (raspon 27 - 75 godina). Median vrijednosti UAS7 bio je 31. U 56% pacijenata, urtikarija je bila popraćena ponavljajućim epizodama angioedema. Ukupna razina serumskog IgE bila je povišena u 61% bolesnika, dok je 50% pacijenata imalo barem jedan atopijski komorbiditet, uključujući rinokonjunktivitis, astmu ili anamnezu alergije na lijekove. Pronađeni su dokazi o autoimunom tiroiditisu u 44% bolesnika. U prvom šestomjesečnom ciklusu terapiju je završilo ukupno 14 pacijenata. Do kraja 1. ciklusa terapije, 13 pacijenata postiglo je CR, a 1 pacijent je postigao PR. Od 13 pacijenata koji su imali potpuni odgovor, 5 pacijenata postiglo je CR već nakon prve primijenjene doze lijeka, tj. unutar 4 tjedna od početka liječenja. Većina bolesnika također je ušla u relaps bolesti u prosjeku 7 tjedana od aplikacije zadnje doze. Ipak, postigli su CR odmah nakon ponovnog uvođenja terapije. Četiri pacijenta postiglo je dugotrajnu remisiju bolesti nakon samo jednog ciklusa terapije. Nije bilo povezanosti između odgovora na liječenje i ispitivanih laboratorijskih parametara.

**Zaključak:** Prema našem iskustvu, omalizumab je učinkovit lijek u liječenju CSU s neadekvatnim odgovorom na četverostruku dozu antihistaminika, kao i u ponovnoj primjeni kod relapsa nastalom po prekidu terapije.

**Ključne riječi:** angioedem, kronična spontana urtikarija, omalizumab

## 8. Summary

**Introduction:** Chronic spontaneous urticaria (CSU) is defined by the presence of urticaria, with or without angioedema, for a period of 6 weeks or longer without a specific cause. CSU that is refractory to antihistamines is treated with omalizumab, a recombinant monoclonal humanized antibody against human immunoglobulin E (IgE).

**Objective:** To present our experience with the use of omalizumab in the treatment of CSU patients.

**Material and methods:** In this retrospective study, clinical and laboratory parameters of patients with CSU treated with omalizumab at the Clinical Hospital Center (CHC) Rijeka in the period from February 2019 until June 2022 were reviewed. Disease severity was assessed using the 7-day Urticaria Activity Score (UAS7). We defined complete response (CR) as a reduction of  $\geq 90\%$  in baseline UAS7 or achievement of  $UAS7 \leq 6$  and partial response (PR) as a reduction of 30-89% from baseline UAS7.

**Results:** In the evaluated period, a total of 18 patients received at least a single dose of omalizumab. There were 14 women and 4 men, with a median age of 57 years (range 27 - 75 years). The median baseline UAS7 score was 31. In 56% urticaria was accompanied by recurrent episodes of angioedema. Total serum IgE level was elevated in 61% of patients while 50% of patients had at least one atopic comorbidity, including rhinoconjunctivitis, asthma, or history of drug allergy. There was evidence of autoimmune thyroiditis in 44% of patients. A total of 14 patients completed the first 6-month cycle of therapy. By the end of the 1st cycle of therapy, 14 patients reached CR and 1 patient reached PR. Of the 13 patients who had complete response, 5 patients achieved CR 4 weeks after starting the treatment, but also relapsed in average 7 weeks after the last dose. Nevertheless, they achieved CR immediately upon retreatment. Four patients achieved long-term remission after only one cycle of therapy. There was no association between treatment response and laboratory parameters.



**Conclusion:** In our experience, omalizumab is an effective drug in the treatment of CSU, as well as in the retreatment of the relapsed disease.

**Key words:** angioedema, chronic spontaneous urticaria, omalizumab

## 9. Literatura

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff A H, Baker D, Ballmer-Weber B, i sur. The EAACI/ga<sup>2</sup>len/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73(7):1393-1414.
2. Fricke J, Ávila G, Keller T, Weller K, Lau S, Maurer M, i sur. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy* 2019;75(2):423–32.
3. Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergológica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19 Suppl 2:21-6.
4. Tzur Bitan D, Berzin D, Cohen A. The Association of Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) with anxiety and depression: A nationwide cohort study. *Arch Dermatol Res* 2021;313(1):33-39.
5. Doong JC, Chichester K, Oliver ET, Schwartz LB, Saini SS. Chronic idiopathic urticaria: Systemic complaints and their relationship with disease and immune measures. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(5):1314-1318.
6. Viswanathan RK, Biagtan MJ, Mathur SK. The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(5):337-341.e1.
7. Ertas R, Ozyurt K, Ozlu E, Ulas Y, Avci A, Atasoy M, 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.
8. Ghazanfar MN, Kibsgaard L, Thomsen SF, Vestergaard C. Risk of comorbidities in patients diagnosed with chronic urticaria: A nationwide registry-study. *World Allergy Organ J* 2020; 13(1): 100097.
9. Kolkhir P, Pogorelov D, Olisova O, Maurer M. Comorbidity and pathogenic links of chronic spontaneous urticaria and systemic lupus erythematosus--a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2016;46(2):275–287.

10. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, i sur. Urticaria: Collegium internationale allergologicum (CIA) update 2020. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181(5):321-333.
11. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, i sur. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J* 2021;14(6):100533.
12. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(5):408-12.
13. Agache I, Rocha C, Pereira A, Song Y, Alonso-Coello P, Solà I, i sur. Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systematic review for the EAACI biologicals guidelines. *Allergy* 2020;76(1):59–70.
14. Zuberbier T, Bernstein JA. A comparison of the United States and international perspective on chronic urticaria guidelines. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6:1144.
15. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, i sur. The challenges of chronic urticaria part 2: Pharmacological treatment, chronic inducible urticaria, urticaria in special situations. *World Allergy Organ J* 2021;14(6):100546.
16. Kanani A, Schellenberg R, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2011;7(S1).
17. Ask the expert [Internet]. WAO. [citirano 6.6.2022.]. Dostupno na: <https://www.worldallergy.org/ask-the-expert/questions/omalizumab-in-chronic-spontaneous-urticaria>
18. Ema. Xolair [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [citirano 10.6.2022.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair>
19. Ferrer M, Boccon-Gibod I, Gonçalo M, Inalöz HS, Knulst A, Lapeere H, i sur. Expert opinion: defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous

- urticaria. *Eur J Dermatol* 2017; 27(5): 455-63.
20. Ligelizumab [Internet]. Ligelizumab - an overview | ScienceDirect Topics. [citirano 2022Jun17]. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/ligelizumab>
21. Altrichter S, Staubach P, Pasha M, Singh B, Chang AT, Bernstein JA, i sur. An open-label, proof-of-concept study of lirenelimab for antihistamine-resistant chronic spontaneous and inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149(5):1683-1690.e7
22. Dispenza MC. The use of Bruton's tyrosine kinase inhibitors to treat allergic disorders. *Curr Treat Options Allergy* 2021; 8(3): 261–273.
23. Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, Metz M, Baker DR, Bauer A, i sur. Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2019; 381:1321-1332.
24. Novartis provides an update on phase III ligelizumab (QGE031) studies in chronic spontaneous urticaria (CSU) [Internet]. Novartis. [citirano 2022Jun17]. Dostupno na: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-provides-update-phase-iii-ligelizumab-qge031-studies-chronic-spontaneous-urticaria-csu>
25. Türk M, Yılmaz İ. High-dose omalizumab versus ligelizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: Do not we need a head-to-head comparison? *Int Arch Allergy Immunol* 2021;182(5):461-462.
26. Novartis data show rapid and effective disease activity control with remibrutinib (LOU064) in patients with chronic spontaneous urticaria [Internet]. Novartis. [citirano 2022Jun17]. Dostupno na: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-data-show-rapid-and-effective-disease-activity-control-remibrutinib-lou064-patients-chronic-spontaneous-urticaria>
27. Serarslan G, Uzun M, Dođramacı AC, Çelik E. Angioedema is an unfavorable factor for the response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria: A retrospective study. *Dermatol Ther* 2019;32(1):e12752.
28. Jankowska-Konsur A, Reich A, Szepietowski J. Clinical characteristics and

- epidemiology of chronic urticaria: A nationwide, multicentre study on 1091 patients. *Postepy Dermatol Alergol* 2019;36(2):184–91.
29. Shalom G, Magen E, Dreiher J, Freud T, Bogen B, Comaneshter D, i sur. Chronic urticaria and atopic disorders: A cross-sectional study of 11 271 patients. *Br J Dermatol* 2017;177(4).
30. Tuchinda P, Kulthanan K, Chularojanamontri L, Arunkajohnsak S, Sriussadaporn S. Relationship between vitamin D and chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Clin Transl Allergy* 2018; 8: 51.
31. Shagufta R, Abid K, Peerzada S. Serum Levels of 25-hydroxyvitamin D in Chronic Urticaria and its Association with Disease Activity. A Case Control Study. *Indian Dermatology Online Journal* [Internet]. [citirano 10.6.2022.]. Dostupno na: [https://journals.lww.com/idoj/Fulltext/2018/09030/Serum\\_Levels\\_of\\_25\\_hydroxyvitamin\\_D\\_in\\_Chronic.4.aspx](https://journals.lww.com/idoj/Fulltext/2018/09030/Serum_Levels_of_25_hydroxyvitamin_D_in_Chronic.4.aspx)
32. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, i sur. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:1059-61.
33. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IGE levels and their change. *Allergy* 2017;73(3):705–12.
34. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124(1):2–12.
35. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, i sur. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:1059-61.
36. Curto-Barredo L, Yelamos J, Gimeno R, Mojal S, Pujol RM, Giménez-Arnau A. Basophil activation test identifies the patients with chronic spontaneous urticaria suffering the most active disease. *Immun Inflamm Dis* 2016;4(4):441-445.
37. Ferrer M, Boccon-Gibod I, Gonçalo M, İnalöz HS, Knulst A, Lapeere H, i sur. Expert

opinion: defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol* 2017; 27(5): 455-63.

38. Altrichter S, Peter H-J, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. Ige mediated autoallergy against thyroid peroxidase – a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One* 2011;6(4):e14794.
39. Magen E. Alopecia areata after omalizumab treatment for chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol* 2019;99(10):919-920.
40. Bumbăcea R-S, Deaconu C-G, Berghea EC. Management problems in severe chronic inducible urticaria: Two case reports. *Exp Ther Med* 2019; 18(2): 960–963.
41. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, i sur. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(2):638-649.

## 10. Životopis

Sandra Knežević rođena je 7.1.1997. u Zagrebu. Svoje osnovnoškolsko obrazovanje stekla je u Privatnoj osnovnoj školi NOVA u Zadru, a srednješkolsko obrazovanje u Gimnaziji Jurja Barakovića u Zadru. Akademske godine 2016./2017. upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, a svoju 5. godinu studija (akad. god. 2020./2021.) provodi na 2. medicinskom fakultetu Karlovog Sveučilišta u Pragu u sklopu Erasmus+ studijskog boravka. Od 2017. godine volontirala je u sklopu projekta „mRAK“, javnozdravstvenog projekta udruge studenata medicine CroMSIC usmjerenog na edukaciju o prevenciji i cijepljenju protiv HPV-a, te u drugim volonterskim aktivnostima organiziranim od strane studentske udruge CroMSIC. Dvije uzastopne godine sudjeluje kao aktivni član Organizacijskog odbora „Kongresa hitne medicine u Rijeci“. Tijekom fakulteta sudjelovala je na brojnim studentskim kongresima i na „7. kongresu hrvatskih dermatovenerologa s međunarodnim sudjelovanjem“.