

} ALERGOLOŠKA IN  
IMUNOLOŠKA SEKCIJA  
SZD

Zbornik sestanka:

**Omalizumab: vse  
kar ste želeli  
vedeti pa si niste  
upali vprašati**

Ljubljana, Medicinska fakulteta  
6. maj 2016

Izdajatelj  
Alergološka in imunološka sekcij SZD

Urednika zbornika  
Mitja Košnik, Robert Marčun

Organizacija srečanja  
Robert Marčun

**Izvedbo sestanka so omogočili:**

**Chiesi**  
**Glaxo SmithKline**  
**Novartis**

Boehringer Ingelheim  
Ewopharma  
IRIS  
Lek  
Meda  
Pliva Tewa

# Program

16.00–19.30 **Omalizumab: vse kar ste želeli vedeti pa si niste upali vprašati**

**Moderator:** Mitja Košnik

16:00	Sabina Škrgat	Ali omalizumab deluje le pri alergijski astmi?
16:20	Mitja Košnik s sodelavci	Kako izgleda zdravljenje urtikarije z omalizumabom v rutinski klinični praksi
16:40	Peter Korošec	Laboratorijsko spremljanje učinkov omalizumaba
17:00		<i>Simpozij GSK</i>
		ODMOR S KAVO
18:00	Sabina Škrgat	Neugodni učinki omalizumaba
18:20	Peter Kopač	Zapleti pri imunoterapiji s strupi žuželk
18:40	Mihaela Zidarn	Omalizumab in zdravljenje anafilaksije
19:00		<i>Simpozij Novartis</i>
19.30		ZAKLJUČEK

## **ALI OMALIZUMAB DELUJE LE PRI ALERGIJSKI ASTMI**

Sabina Škrbat, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

V Sloveniji zdravimo bolnike s težko obliko alergijske astme od leta 2007. Do sedaj smo v zdravljenje vključili 77 bolnikov. Velik klinični problem pa imamo pri bolnikih z nealergijsko astmo, ki so od glukokortikoidov odvisni in pri bolnikih z alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo (ABPA).

### **Nealergijska astma**

Obstajata vsaj dve teoriji, ki poskušata razložiti imunološko dogajanje pri nealergijski astmi in z njima razložiti, zakaj bi omalizumab klinično utegnil učinkovati tudi v tej indikaciji. Prva teorija predpostavlja, da obstaja lokalno vnetje z alergijskim ozadjem in lokalno prisotnostjo specifičnih IgE na nivoju dihalnih poti. V tem primeru anti IgE lahko zmanjšuje lokalno alergijsko vnetje in tako izboljša potek bolezni. Druga hipoteza pravi, da imajo dentritične celice pri bolnikih z nealergijsko astmo imunološko neravnovesje. Povezovanje FcεRI na dentritičnih celicah zavira protivirusno funkcijo teh celic. V tem primeru virusna okužba lahko poslabšuje potek astme tudi preko tega mehanizma. Anti IgE v tem primeru zmanjšuje serumske IgE in gostoto IgE receptorjev na dentritičnih celicah in preko tega mehanizma znova vzpostavlja protivirusno funkcijo dentritične celice in s tem klinično upad frekvence poslabšanj bolezni.

V literaturi je več opisov zdravljenja z omalizumabom pri nealergijski astmi. Med našimi bolniki je 8 takih, ki imajo nealergijsko astmo. Pri dveh smo zaradi neučinkovitosti zdravljenje prekinili, pri šestih nadaljujemo. Zdravljenje smo uvedli v letih 2015 in 2016, potem ko smo pridobili pozitivno mnenje etične komisije. Zapletov zdravljenja ni pri nobenem od bolnikov.

S kliničnega stališča bi potrebovali indikatorje (imunološke, klinične, funkcionalne), na osnovi katerih bi lahko zavzeli stališče in opredelili skupino bolnikov, pri kateri je pričakovati klinični odziv na zdravljenje z anti IgE.

### **Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA)**

ABPA je kompleksna bolezen pljuč, ki jo povzroča imunološka reakcija na antigene *Aspergillus fumigatus* in komplicira potek astme in cistične fibroze. V primeru nepravilnega zdravljenja jo označujejo pogosta poslabšanja bolezni, bronhiektazije in dihalna odpoved. Sistemski glukokortikoidi so temelj zdravljenja bolezni, trajanje zdravljenja je 6 do 12 mesecev. Remisija je opredeljena kot stanje bolnika brez periferne eozinofilije/pljučnih infiltratov 6 mesecev po zaključenem zdravljenju s sistemskim glukokortikoidom. Ugoden marker aktivnosti bolezni je koncentracija celokupnih IgE. Cilj je doseči 35-50% zmanjšanje koncentracije celokupnih IgE. Itrakonazol je med antimikotiki najpogosteje predpisan. Itrakonazol zmanjšuje celokupne IgE in potrebo po sistemskem glukokortikoidu. Predpis itrakonazola je smiselen pri bolnikih, ki so steroidno odvisni in pri tistih, kjer je prišlo po uvodnem glukokortikoidnem zdravljenju do relapsa bolezni.

Vloga omalizumaba v tej indikaciji še ni jasno opredeljena. Opisani so prikazi primerov zdravljenja ABPA z omalizumabom. Nekatera poročila navajajo zmanjšanje števila poslabšanj in zmanjšanje odmerka sistemskega glukokortikoida, ne pa tudi izboljšanja pljučne funkcije.

Nedavna študija je bila prva randomizirana, ki je na sicer nizkem številu bolnikov pokazala učinkovitost omalizumaba pri tej skupini bolnikov. Zmanjšano število eksacerbacij v skupini bolnikov, ki so prejeli omalizumab je bilo podprto z imunološkimi kazalci: med drugim zmanjšana senzitivnost bazofilcev na *Aspergillus* in zmanjšano število receptorjev FcεR1 in IgE na bazofilcih v primerjavi s skupino, kimje prejela placebo.

V literaturi opisane uporabe omalizumaba v grobem zajemajo sledeče skupine stanj in bolezni:

Respiratorni sistem	Nosečnost, IgE pod 30 in nad 1500 IU/ml, nealergijska astma, ABPA, alergijski rinitis, kronični rinosinusitis, nosni polipi, sindrom Churg Strauss, eozinofilna pneumonia, poklicna astma, angioedem larinksa
Bolezni kože	Atopiski dermatitis, bulozni pemfigoid, idiopatski angioedem, urtikarija
Add on specifična imunoterapija	
Alergija za hrano	Oreščki, mleko, jajca, eozinofilni ezofagitis
Anafilaksija	Mastocitoza, anafilaksa vezana na napor
Alergija za zdravila	Aspirin, latex, insulin, karboplatin
Bolezni oči	Nekatere oblike konjunktivitisa
Bolezni ušes	Eozinofilno vnetje srednjega ušesa

#### Literatura:

1. Greenberger PA, Bush RK, Demain JG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol Pract 2014;2(6):703-708.
2. Moss RB. Treating allergic bronchopulmonary aspergillosis: the way forward. Eur Resp J 2016;47:358-387.
3. Voskamp AL, Gillmn A, Symons K et al. Clinical efficacy and imunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin immunol Pract 2015;3:192-199.
4. Long term benefits of omalizumab in a patient with severe non allergic asthma. Allergy, asthma and Clinical Immunology 2011;7:9-11.
5. Lommatzch M, Korn S, Buhl R, et al. Against all odds: anti -IgE gor intrinsic asthma? Thorax 2014;69(1):94-96.
6. El Qutob D. Off label uses of omalizumab. Clinic Rev Allerg Immunolog 2016;50:84-96.

# KAKO IZGLEDA ZDRAVLJENJE URTIKARIJE Z OMALIZUMABOM V RUTINSKI KLINIČNI PRAKSI

Mitja Košnik, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik  
Aleksandra Dugonik, UKC Maribor, Dermatološka klinika  
Tanja Kmecl, SB Celje

## Uvod

Za kronično urtikarijo (KU) je značilno večmesečno pojavljanje, selečnih se srbečih ali ščemečih izpuščajev (koprivk). KU močno vpliva na kvaliteto življenja (1).

Aktivnost kronične spontane urtikarije (KSU) se ocenjuje z vprašalnikom Urticaria Activity Scoer 7 (UAS7) (2) Bolniki beležijo število kožnih sprememb in intenzivnost srbenja enkrat na dan na lestvici med 0 in 3. izpuščaji se točkujejo kot 0 (brez izpuščaja) 1 (<20 izpuščajev / 24 h), 2 (20-50 izpuščajev / 24 h), 3 (> 50 izpuščajev / 24 h ali velika zlivajoča se področja urtik) in srbenje kot 0 (nič), 1 (blago: prisoten vendar ne moteč), 2 (zmerno: moteč, vendar ne moti normalne vsakodnevne dejavnosti ali spanja), 3 (intenziven: hudo srbenje, ki moti normalne vsakodnevne dejavnosti ali spanje). Največji dnevni rezultat je 6 in največja ocena UAS7 je 42.

Temeljno zdravilo so sistemski antihistaminiki (3). Če simptomov ne nadzorujemo z antihistaminikom v odmerku do 4-krat standardni odmerek, so bolnikov kandidati za zdravljenje z omalizumabom (4,5).

## Koliko bolnikov s KU potrebuje omalizumab

Leta 2013 je bilo na Kliniko Golnik napotenih 158 s KU iz (65% žensk, mediana starost 37 let, območje 18-82). Večina bolnikov je bila popolnoma pod nadzorom z antihistaminiki (41% »po potrebi«, 25% redn1 1 tableto na dan, 17% 4 tablete na dan). Štirinajst odstotkov bolnikov ni bilo pod nadzorom ob prejemanju antihistaminika (6%) ali so celo prejeli sistemski glukokortikoid ali ciklosporin (8%). Teh 14% je torej kandidatov za zdravljenje z omalizumabom.

## Kako deluje omalizumab pri KU

Ker KU ni alergijska bolezen, mehanizmi delovanja omalizumaba niso povsem jasni (6). Vendar nekateri učinki omalizumaba niso odvisni od prisotnosti alergenov. Monomerni IgE okrepijo aktivnost mastocitov. Monomerni IgE se vežejo na visoko afinitetne receptorje mastocitov in bazofilcev (FcεRI) in vplivajo na njihovo diferenciacijo, proliferacijo, preživetje ter sproščanje mediatorjev in citokinov. Z vezanjem na molekule IgE v serumu, omalizumab posredno zmanjša število FcεRI molekul na mastocitih in bazofilcih in posledično zmanjšuje koncentracijo kompleksov FcεRI-IgE na the celicah. Mnogi bolniki z KSU imajo IgG avtoprotitelesa proti FcεRI, IgE, ali obojemu. Ta protitelesa lahko navzkrižno povežejo FcεRI in aktivirajo mastocite in bazofilce (7). Mnogi bolniki proizvajajo tudi IgE protitelesa proti avtoantigenom. Omalizumab lahko torej nadzoruje CU najprej z odstranitvijo monomernega IgE, kar zmanjša aktivnost mastocitov. Drugič, pri bolnikih z IgG protitelesi proti IgE ali FcεRI, omalizumabom preko zmanjšanja gostote FcεRI na mastocitih in bazofilcih zmanjša število tarč za ta avtoprotitelesa. Tretjič, pri bolnikih z IgE protitelesi proti avtoalergenom omalizumabom zmanjša količino the avtoprotiteles.

V nasprotju z astmo, omalizumab učinkovitost pri CU ni odvisna od koncentracije celotnega IgE (4).

## Objave o uporabi omalizumaba pri urtikariji

Prvo poročilo o uporabi omalizumaba pri KU je objavil Boyce leta 2006, ki je uspešno zdravil bolnika z **urtikarijo izzvano s hladom** (8). Asero je objavil primer uspešnega zdravljenja otroka (9).

Učinek omalizumaba pri KU so pokazali v velikih randomiziranih študijah. 323 bolnikov s povprečno UAS7 31/42. Je prejelo tri injekcije omalizumaba ali placebo vsake 4 tedne.

Študija je pokazala, da so bili odmerki od 150 do 300 mg na mesec bistveno učinkovitejši od placeba brez nadaljnjega izboljšanja pri uporabi 600 mg / mesec. Pokazalo se je tudi, da kratkoročno zdravljenje omalizumab ne vpliva na dolgoročni potek bolezni, torej po ukinitvi omalizumaba se je zrtikarija povrnila. Druga študija s 336 bolniki, ki je trajala 6 mesecev (300 mg odmerka v primerjavi s placebo) je pokazala podobne rezultate (5). Najnovejša dvojno slepa študija s 318 bolniki je pokazala, da je tudi 75 mg mesečni odmerek boljše od placeba in podobno učinkovitost kot 150 mg. Vendar pa je bil učinek 300 mg odmerka bolj izrazit (10). Vse študije so pokazale dober varnostni profil zdravila.

Veliko informacij so dale tudi analize serij primerov bolnikov, zdravljenih v realnem kliničnem okolju. Zaradi visoke cene zdravila je večine raziskovalcev iskala najnižji odmerek omalizumaba in najdaljši intervala odmerjanja. Te študije so vključevale več kot 300 bolnikov. Labrador-Horrillo poročala o 110 bolnikih (11). 49,1% bolnikov je prejelo 150 mg / 4 tedne. Devetdeset (80,8%) bolnikov je doseglo popoln odziv ali pomemben odziv (popoln odziv = minimalni simptomi brez potrebe po antihistaminiku). Dvanajst bolnikov (10,9%) je doseglo delni odgovor in le pri 8 (7,2%) omalizumab ni bil učinkovit. Povprečni dnevni UAS je pomembno zmanjšalo iz  $5,34 \pm 0,88$  pred terapijo za  $0,66 \pm 1,3$  po zdravljenju; ( $P < 0,005$ ). 66 (60%) bolnikov je lahko ukinilo vsa dodatna zdravila. Dvaindvajset (19,1%) bolnikov je sčasoma prekinilo uporabo omalizumaba in ostalo brez simptomov.

Kaj je preučevali učinek prekinitev zdravljenja omalizumab na kakovost življenja (12). Med njimi je 15 bolnikov z CU, vključno s 6 bolnikih s **holinergično urtikarijo** in 1 bolnik z **normokomplementnim urtikarijskim vaskulitisom**. Vsi bolniki so imeli hudo bolezen ( $\geq 20/30$  Indeks kakovosti življenja; DLQI), UAS7  $\geq 28/42$ . Nadzor simptomov z omalizumabom je izrazito izboljšal kakovosti življenja, nekaj bolnikov se je lahko vrnilo na delo.

Uysal je poskušali optimizirati protokol odmerjanja (13). 27 bolnikov z povprečnim dnevnim UAS 6/6 je začelo zdravljenje s 150 omalizumaba vsak drugi teden. Ko je bil povprečni dnevni UAS manj kot 2, se je interval odmerka podaljšal za 1 teden do intervala maksimalno na 8 tednov. Če je bil UAS  $> 3$ , so odmerek povečali na 300 mg. Petnajst bolnikov doseglo povprečno dnevno UAS oceno manj kot 2 po 150 mg omalizumabu; 12 od teh bolnikov končali z odmernem intervalu v razponu od 5 do 8 tednov, medtem ko so 3 bolniki nadaljevali zgolj z visoko dozo antihistaminika. Preostalih 12 bolnikov je nadaljevalo zdravljenje s 300 mg. Pri 4 bolnikih tudi ta odmerek ni bil učinkovit, medtem ko je 8 bolnikov prejelo 300 mg na 4 do 8 tednov.

Sussman je ocenjeval omalizumab v odmerku 150 mg / mesec pri 68 bolnikih s hudo kronično urtikarijo (61 z KSU, 6 s **urtikarijo izzvano s hladom** in 1 z **urtikarijski vaskulitis**) (14). UAS7 je bila višja od 30/42 ali so bolniki pogosto prejeli peroralne glukokortikoide. Začetni odmerek je 150 mg subkutano vsake 4 tedne. Popoln učinek je bil opredeljen kot UAS7 = 0. 43 bolnikov (69%) je doseglo popoln učinek. Od teh 43 bolnikov je bilo 40 zdravljenih s 150 mg omalizumaba. 31 bolnikih, ki so potrebovali glukokortikoide, jih je 22 to zdravilo lahko povsem opustilo. V podskupini 6 bolnikov z **urtikarijo izzvano s hladom** so vsi postali asimptomatski, s pomembnim zmanjšanjem temperature pri provokacijskih testih s hladom.

Metz je objavil retrospektivno analizo uporabe omalizumabu v specialistični kliniki. Vključil je 51 neizbranih bolnikov s težko KU (15). Začetni odmerek je bil 150 mg omalizumaba. Odmerke so prilagajali glede na njihov odziv na zdravljenje. " Popoln odgovor " bil opredeljen kot zmanjšanje v UAS7 za vsaj 90%, " značilno izboljšanje " kot zmanjšanje UAS7 90% -30% in " ni bistvenega izboljšanja " pri manj kot 30% zmanjšanja UAS7.

Od 30 bolnikov s KSU, jih je 25 (83%) doseglo popolno remisijo simptomov. Dodatni 3 bolniki (10%) so imali značilno izboljšanje, le 2 bolnike sta bila brez bistvenega izboljšanja. Od 25 bolnikov, ki so imali popolno remisijo, jih je 19 za to potrebovalo odmerek 150 mg / 4-8 tednov. Njihova raziskava je potrdila hiter začetek nadzora nad simptomi, in sicer popoln nadzor simptomov v prvih 24 urah pri 12 bolnikov od 21 s KSU.

Bolniki z različnimi oblikami KIIndU so se podobno odzivali na omalizumab kot bolniki s KSU. 24 od 34 bolnikov (71%) je doseglo popolno remisijo in 4 (12%) značilno izboljšanje. Le 6 bolnikov je bilo brez bistvenega izboljšanja. Pri 13 bolnikih je zadostoval odmerek 150 mg



omalizumab, pri 8 bolnikih 300 mg in pri 2 bolnikih 450 mg. Bolniki z **zapoznelo od pritiska odvisno urtikarijo** in **simptomatskim dermatografizmom** so bolj občutljivi za omalizumab (učinem pri 7/8 in 6/7 bolnikov). Manj dovzetni za omalizumabom z le 3/6 in 5/8 bolniki z remisijo pa so bili bolniki z **urtikarijo izzvano s hladom** in **holinergijsko urtikarijo**. Od 25 bolnikov, ki so imeli **sočasno angioedem**, je omalizumab zmanjšal te simptome vzporedno s simptomi urtikarije.

Ensina je opisal skupino 47 bolnikov s KU (10 s sočasno inducibilno urtikarijo), ki so se zdravili s 150 ali 300 mg omalizumab enkrat mesečno (16). 22/26 bolnikov, zdravljenih s 300 mg je imelo popoln odziv in 8 jih je lahko nadaljevalo zdravljenje s 150 mg. 20 bolnikov je začelo s 150 mg, 12 je doseglo popolno remisijo, polovico ostalih pa se je odzvalo na povečanje odmerka. En bolnik je bil odporen na omalizumabom in je bil uspešno zdravljen s ciklosporinom 150 mg / dan.

### Analiza uporabe omalizumaba pri bolnikih s kronično urtikarijo v Sloveniji

Prikazujemo analizo zdravljenja 66 bolnikov (Golnik, Maribor, Celje). Prvo bolnico smo začeli zdraviti leta 2011, več bolnikov jeseni 2014, rutinska uporaba pa se je začela leta 2015.

Pri 6 bolnikih je bil omalizumab ukinjen (5 zaradi neučinkovitosti, 1 ker se je urtikarija po prvi aplikaciji burno poslabšala). Pri 3 bolnikih pa zdravljenje ni bilo več potrebno, ker je šla KU v remisijo. Dve bolnici sta zaznali okrepljeno izpadanje las.

Pred začetkom zdravljenja je bil povprečen UAS7 29/42. 15 bolnikov je prejelo imunosupresivno terapijo.

Pri 42 bolnikih, ki so bili vključeni pred 1.1.2016, zdravljenje poteka takole: UAS7 se je iz  $28,9 \pm 9,5$  zmanjšal na  $3,3 \pm 7,1$ . Poraba antihistaminika je bila  $1,2 \pm 1,4$  tablete na dan. 22 (52%) bolnikov je bilo asimptomatskih (UAS7=0), 19 (45%) jih ni potrebovalo antihistaminika. Odmerke in aktivnost urtikarije za 41 bolnikov prikazuje tabela 1

**Tabela 1.** Odmerki in aktivnost urtikarije

odmerek	interval	število bolnikov	UAS7 >2	UAS7 >7	AH >0
150	8	4	0	0	1
150	7	1	0	0	0
150	6	5	0	0	0
150	5	1	0	0	1
150	4	3	0	0	0
<b>SKUPAJ 150</b>		<b>14 (34,1%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>SKUPAJ 225</b>		<b>1 (2,4%)</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
300	7	2	2	0	1
	6	3	0	0	1
	5	5	0	0	2
	4	10	7	4	8
	3	3*	2	0	2
<b>SKUPAJ 300</b>		<b>23 (50,1%)</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>14</b>
450	4	2*	2	2	2
	3	1*	1	1	1
<b>SKUPAJ 450</b>		<b>3 (7,3%)</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
<b>SKUPAJ VSI</b>		<b>41 (100%)</b>	<b>15 (36,6%)</b>	<b>7 (17,1%)</b>	<b>19 (46,3%)</b>

\*-prej so potrebovali imunosupresivno zdravljenje

Kar pri 44% bolnikov so urtike povsem izginile že po prvi injekciji omalizumaba, pri 19% pa po nekaj aplikacijah. 23% bolnikov ima še vedno simptome, ki pa so za vsaj 50% manj burni, kot pred zdravljenjem, oziroma za nadzor bolezni ne potrebujejo več imunomodulatornih zdravil. Pri 13% pa je učinek zdravljenja neprepričljiv. Pri polovici od teh smo omalizumab ukinili.

## Zaključki

Rezultati študij in tudi naša analiza kažejo, da se je večina bolnikov z odporno KU (spontano in izzvano) in tudi z angioedemom, odzvala na omalizumab. Pri polovici je odziv takojšen in popoln. Vsaj tretjini bolnikov zadostuje odmerek 150 mg na 1-2 meseca. Približno 10% bolnikov se ne odzove na zdravljenje. Trajanje zdravljenja ni znano. 10-20% bolnikov lahko prekine zdravljenje z omalizumabom, v večini primerov pa se urtikarija po prekinitvi omalizumaba povrne. Manjšanje odmerka in podaljševanje intervala do točke simptomov je pomembno za odkrivanje tistih bolnikov, ki jim zdravljenje z omalizumabom lahko prekinemo.

## Literatura

1. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997;136:197–201.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. 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.
3. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125: 676–682.
4. Maurer M, Rose n K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368:924–935.
5. Kaplan A, Ledford D, AshbyM, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101–109.
6. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2014 Jun 17. pii: S0091-6749(14)00657-5. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.036.
7. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1307-13.
8. Boyce JA: Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1415–1418.
9. Asero R, Casalone R, Iemoli E. Extraordinary response to omalizumab in a child with severe chronic urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2014 Jan;46(1):41-2.
10. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Baskan EB, Bradley MS, et al. 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* 2014;Jul 21. doi: 10.1038/jid.2014.306. [Epub ahead of print]
11. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J, et al. 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.
12. Kai AC1, Flohr C, Grattan CE. Improvement in quality of life impairment followed by relapse with 6-monthly periodic administration ofomalizumab for severe treatment-refractory chronic urticaria and urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:651-2.
13. Uysal P, Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:914-5.
14. Sussman G, Hébert J, Barron C, Bian J, Caron-Guay RM, Laflamme S, Stern S. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:170-4.
15. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci* 2014;73:57-62.
16. Ensina LF, Valle SO, Juliani AP, Galeane M, Vieira Dos Santos R, Arruda LK, Melo JM, de Souza PK, Serpa FS, de Andrade DM, França AT, Campos RA, Camelo-Nunes I, morski D. omalizumabom v kronična Spontano urtikarija: brazilski Real-Life izkušnje. *Int Arch Alergija Immunol* 2016; 169: 121-4.

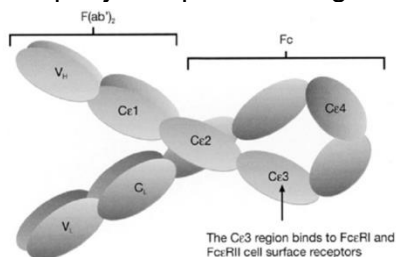
# LABORATORIJSKO SPREMLJANJE UČINKOV OMALIZUMABA

Peter Korošec, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

## Humoralno in celično delovanje omalizumaba

Omalizumab (rhuMab-E25) sestavljata ogrodje humanega IgG1 protitelesa in variabilni del, v katerega je vstavljen komplementaren monoklonalni mišji anti-IgE vezajoči del. Mišji proteinski del predstavlja le 5 % celotne strukture, zato je ob vezavi na IgE protitelo varno skrit pred imunskim sistemom bolnika, pri katerim je bil omalizumab apliciral.

Omalizumab deluje preko vezave na prosto cirkulirajoča IgE protitelesa. Veže se na Cε3 mesto, to je na mesto, preko katerega se IgE protitelo veže na visoko afinitetni IgE receptor (FcεRI). Zato se omalizumab ne more vezati na IgE protitelesa, ki so preko FcεRI receptorja že vezana na površino bazofilcev ali mastocitov. Posledica tega je, da omalizumab ne more povzročati imunoloških stranskih učinkov, saj ne more prekrizati FcεRI receptorjev in pozročiti degranulacije bazofilcev ali mastocitov.



Zelo pomemben je celični učinek omalizumaba. Ko se zniža koncentracija prostih IgE protiteles, se močno zniža izražanje FcεRI receptorjev in posledično število IgE protiteles na površini bazofilcev in mastocitov (1). Celično izražanje FcεRI je namreč močno regulirano s koncentracijo prostih IgE protiteles. Rezultat močno znižanega izražanja FcεRI receptorjev je, da postanejo bazofilci in mastociti neodzivni na katerokoli aktivacijo, povezano z IgE protitelesi oziroma FcεRI receptorji.

## Časovni potek humoralnih in celičnih sprememb

Ko se omalizumab veže na prosta IgE protitelesa, tvori trimere ali heksamere. Celo heksameri nimajo večje molekularne mase kot 1000 kD. Ti kompleksi se odstranijo preko interakcije z levkocitnimi Fcγ receptorji in retikuloendotelnim sistemom. Ta IgG odstranjevalni mehanizem je precej počasnejši kot dinamika odstranjevanja IgE protiteles, tako da ima omalizumab biološki razpolovni čas 3 tedne. Zato je terapijo treba aplicirati na vsaj 4 tedne.

Precejšnje časovne razlike pa se pojavljajo na nivoju celičnih sprememb. Gre namreč za to, da na te spremembe vpliva različna celična dinamika bazofilcev in mastocitov. Prosti IgE v krvi imajo biološki razpolovni čas 2 do 3 dni. Bazofilci v krvi imajo biološki razpolovni čas od 3 do 10 dni. Bazofilci se tako na nivoju izražanja FcεRI prilagodijo spremembam v prostih IgE v nekaj dneh do 1 tedna (2). Biološki razpolovni čas mastocitov je mnogo počasnejši in traja približno 2 meseca, da se izražanja FcεRI in s tem tudi gostota IgE na površini mastocitov prilagodijo omalizumab terapiji (2). Ta različni časovni potek ima tudi pomembno klinično implikacijo, saj je jasno dokazano, da so zgodnji učinki omalizumab terapije vezani na spremembe na nivoju bazofilcev, kasni pa tudi na spremembe, vezane na nivoju mastocitov (2,3).

## Merjenje sprememb na nivoju prostih protiteles IgE

Merjenje sprememb na nivoju prostih z omalizumabom nevezanih IgE protiteles je drago in metodološko zahtevno. Uporablja se tako imenovana "Recovery" ELISA. V bistvu gre za modificirano "sendvič" ELISA, kjer se za detekcijo IgE protiteles po vezavi na ploščo uporablja omalizumab, ki je označen z HRP-jem. Zato je ta sistem tudi tako drag.

Če pa pri bolnikih merimo vsa IgE protitelesa, le-ta med terapijo z omalizumabom navidezno nekajkrat narastejo. Vzrok je v tem, da v primeru merjenja celotnih IgE protiteles mutipliciramo signal trimernih in heksamernih kompleksov.

### **Merjenje sprememb števila receptorja FcεRI in protiteles IgE na površini bazofilcev**

Metodologijo za kvantitativno merjenje števila FcεRI receptorja in IgE protiteles na površini bazofilcev smo v laboratoriju Laboratorija za klinično imunologijo in molekularno genetiko razvili in postavili leta 2011 za spremljanje kratkotrajnega učinka specifične imunoterapije s strupi kožekrilcev (4,5). Gre za kompleksno pretočno citometrično metodo, kjer na površini bazofilcev s fluorescenčno označenimi monoklonskimi protitelesi označimo FcεRI receptorje ali IgE protitelesa, nato pa ta signal kvantificiramo preko umiritvene krivulje različnih mikroparticlov z znanim številom fluorescenčnih molekul. Povprečno število FcεRI receptorja in IgE protiteles na površini bazofilcev je 150000 (4,5) in med terapijo z omalizumabom padejo pod 10000 v nekaj dneh po začetku terapija (1).

### **Merjenje sprememb na nivoju alergen specifičnega in FcεRI specifičnega odziva bazofilcev**

Spremembe na nivoju alergen specifičnega odziva bazofilcev merimo s testom aktivacije bazofilcev. Metodologijo smo v laboratoriju postavili že leta 2004 in jo uporabljamo za različne rutinske in raziskovalne aplikacije. Med terapijo z omalizumabom alergen specifična odzivnost močno pade, vendar počasneje kot koncentracija FcεRI receptorja in IgE protiteles na površini. Lahko pa med terapijo z omalizumabom spremljamo tudi odzivnost FcεRI signalne poti. To izvajamo z stimulacijo bazofilcev z anti-FcεRI mAb. Tu pa so spremembe precej manj zaznavne kot v primeru alergen specifičnega odziva.

### **Merjenje sprememb na nivoju mastocitov**

Problem merjenje odziva mastocitov je vzorčenje, saj potrebujemo tkivni vzorec. Največkrat se uporablja kožna biopsija. V kožni biopsiji lahko merimo gensko ekspresijo FcεRI receptorja, vendar v tem primeru ne vemo, ali so vir res le mastociti, saj iz cirkulacije lahko v tkivo prehajajo tudi bazofilci, še posebej v primeru določenih bolezni, kot je kronična urtikarija. Lahko pa imunohistokemično obarvamo FcεRI receptorje in tako vemo, katerim celicam pripadajo (3). So pa spremembe na nivoju mastocitov, tako kot smo opisali v enem od prejšnjih poglavij, precej počasnejše kot na nivoju bazofilcev in zahtevajo daljše spremljanje bolnikov. Specifični odziv mastocitov lahko preprosto spremljamo na nivoju kožnih testov (2, 3).

### **Klinična uporabnost laboratorijskega spremljanja učinkov omalizumaba**

Laboratorijsko spremljanja učinkov omalizumaba postavljamo na treh modelih: na modelu težke astme, kronične urtikarije in stranskih zapletov imunoterapije s strupom kožekrilcev. V primeru omalizumab terapije težke astme in kronične urtikarije se še posebej uporabno kaže zgodnje spremljanje merjenje števila FcεRI receptorjev na površini bazofilcev. Ob uvedbi omalizumaba pred začetkom imunoterapije, ki se jo drugače ne da uvesti zaradi ponavljajočih se stranskih zapletov, pa se je pokazalo, da je potrebno dolgotrajnejše spremljanje alergen specifičnega odziva bazofilcev med samo terapijo.

### **Reference**

1. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, Sterbinsky SA, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol.* 1997 Feb 1;158(3):1438-45
2. Eckman JA, Sterba PM, Kelly D, Alexander V, Liu MC, Bochner BS, MacGlashan DW Jr, Saini SS. Effects of omalizumab on basophil and mast cell responses using an intranasal cat allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Apr;125(4):889-895.
3. Savage JH, Courneya JP, Sterba PM, MacGlashan DW, Saini SS, Wood RA. Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in omalizumab-treated adults with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Nov;130(5):1123-1129.
4. Čelesnik N, Vesel T, Rijavec M, Šilar M, Eržen R, Košnik M, Kloft Žitnik SE, Avčin T, Korošec P. Short-term venom immunotherapy induces desensitization of FcεRI-mediated basophil response. *Allergy.* 2012 Dec;67(12):1594-600.
5. Čelesnik Smodiš N, Šilar M, Eržen R, Rijavec M, Košnik M, Korošec P. Down-regulation of FcεRI-mediated CD63 basophil response during short-term VIT determined venom-nonspecific desensitization. *PLoS One.* 2014 Apr 14;9(4):e94762

## NEŽELJENI UČINKI OMALIZUMABA

Sabina Škr gat, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

Glede varnosti zdravila v literaturi zaključujejo, da je bila večina stranskih učinkov blagih do zmernih in ni zahtevala prekinitve zdravljenja. Prevalenca anafilakse je v poročilih redka (0.14% do 0.2% za skupino z omalizumabom in 0.07% pri placebo skupini), prav tako je redka urtikarija (omalizumab 1.3%, placebo 1.3%). Niso našli povečane verjetnosti za nastanek maligne bolezni. Okužbe s paraziti inducirajo nastajanje IgE, ki sodelujejo v efektorskem mehanizmu obrambe zoper parazite. Teoretično je torej možno, da omalizumab poveča občutljivost za okužbo s paraziti. V poročilih je okužba s paraziti redka (omalizumab 0.19%, placebo 0.16%), previdnost je svetovana le pri bolnikih, ki potujejo v za okužbo s paraziti kritična področja.

V nadaljevanju se opredeljujem do težjih zapletov in poročam o lastnih izkušnjah.

### Anafilaksija in anafilaktoidna reakcija

Literatura opisuje 0.2% incidenco anafilakse zaradi omalizumaba v opazovanem obdobju 3,5 let. V klinični sliki opisujejo bronhospazem, hipotenzijo, sinkopo, urtikarijo, angioedem, dispnejo, kašelj, tiščanje v prsih. Večina primerov (68%) se pripeti v času prvih treh aplikacij in sicer znotraj prvih dveh ur po aplikaciji zdravila. Ravno zato je priporočljivo bolnike po prvih treh aplikacijah na opazovanju zadržati 2 uri, pri kasnejših aplikacijah pa bolnike opazujemo približno pol ure. Opisani so tudi primeri odložene anafilakse en dan po aplikaciji zdravila.

Anafilaktoidna reakcija je povzročena preko enakih mediatorjev kot anafilaksa, le mehanizem je drugačen, saj gre za nespecifično aktivacijo mastocitov, neodvisno od specifičnih IgE. Uspešno zdravljenje z omalizumabom znižuje koncentracije prostih IgE in zmanjšuje izražanje FcεR1 receptorja na mastocitih, bazofilcih in dentritičnih celicah. Vsaj teoretično to pomeni, da naj bi bili taki bolniki zaščiteni pred IgE posredovano anafilakso. V literaturi sta opisana 2 primera sistemske reakcije po aplikaciji omalizumaba, kjer so zaključili, da je šlo za anafilaktoidno reakcijo/anafilakso. V obeh primerih sta bolnika prejela zdravilo več kot eno leto brez predhodnih zapletov. Pri prvem primeru so bili intradermalni testi z omalizumabom pozitivni, vendar ob tem brez spec IgE ali IgG za omalizumab. 6 mesecev po zaključenem zdravljenju z omalizumabom je ta ista oseba imela lokalno reakcijo po očesnih kapljicah, ki so vsebovale polisorbato. Kožni testi s polisorbato niso bili opravljeni na željo preiskovanca. Glede na klinično sliko in predhodno znane parametre imunologije so zaključili, da je zelo verjetno šlo za anafilaktoidno reakcijo za polisorbato in manj verjetno IgG1 komponento zdravila. Pri drugem primeru se je astma po predhodni ureditvi ponovno destabilizirala, pridružena je bila urtikarija. Kožni testi za omalizumab so bili negativni, IgE anti omalizumab serologija je bila negativna, pozitivni pa kožni test za polisorbato, triptaza v času dogodka negativna.

Pri destabilizaciji astme po predhodni ureditvi je potrebno misliti tudi na možnost senzibilizacije bolnika na komponente zdravila. Kožni testi so zaradi zdravljenja z omalizumabom lahko lažno negativni. V tem primeru pri diferencialni diagnozi pomaga IgE in IgG proti omalizumabu.

### Serumska bolezen

Tip 3 preobčutljivostne reakcije je redek in se zgodi med prvim in petim dnevom po aplikaciji zdravila. Klinična slika vključuje povišano telesno temperaturo, artritis/artralgijske, limfadenopatije.

Izkušnje z našimi bolniki na omalizumabu so prikazane v spodnji tabeli.

Število bolnikov pri katerih smo pričeli z zdravljenjem je 77 (od oktobra 2007 do aprila 2016).

	Število bolnikov	Izzid obravnave
Zaključili po 6 letih	5	Astma se ni destabilizirala

Neuspešno zdravljenje	8	Uvedeni drugi načini zdravljenja
Relaps po prehodni prekinitvi po 6 letih s ponovno uvedbo	2	Ponovna stabilizacija astme
Prenehanje zaradi stranskih učinkov/drugih bolezni	7	Učinki večinoma izzveneli
Samovoljno prenehanje	4	
Nadaljujejo z zdravljenjem	51	
Skupaj	77	

V skupini s stranskimi učinki (vsi stranski učinki, ne le tisti, zaradi katerih smo prekinili z zdravljenjem) je stanje sledeče:

Pemfigus (relaps)-1x  
 Motnja sluha, ki se je ni dalo povezati z zdravilom 1X.  
 Utrujenost 4X  
 Izpadanje las 2X  
 Mialgije 4X  
 Otekanje v male sklepe rok 1X  
 Karcinom dojke 1X.  
 Dušenje en dan po aplikaciji zdravila 1X (po 2 letih zdravljenja)-anafilaktoidna reakcija?  
 Glede tega načrtovana diagnostika.

Reakcija na mestu vboda je pogosta in je ne beležimo posebej kot stranski učinek. Po literaturi ima okoli 45% bolnikov težave na mestu vboda.

#### Literatura:

- Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma:a systematic review. Chest 2011;139:28-35.
- Corren J, Casale TB, Lanier B, et al. Safety and tolerability of omalizumab. Clinical and Experimental Allergy 2009;39:788-797.
- Price KS, Hamilton RG. Anaphylactoid reactions in two patients after omalizumab administration after successful long term therapy. Allergy Asthma proc 2007;28:313-319.
- Galvao VR, Castells MC. Hypersensitivity to biological agents-updated diagnosis, management and treatment.

## ZAPLETI PRI IMUNOTERAPIJI S STRUPI ŽUŽELK

Peter Kopač, Mira Šilar, Mihaela Zidarn, Nissera Bajrović, Renato Eržen, Mitja Košnik, Peter Korošec, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

### Uvod

Približno 3% ljudi v splošni populaciji doživi po piku kožekrilca sistemsko alergijsko reakcijo. Zaenkrat je edini vzročni način zdravljenja specifična imunoterapija s strupom žuželke (VIT = venom immunotherapy). Bolniki, ki 5 let prejemajo imunoterapijo so zaščiteni za celo življenje pred sistemskimi reakcijami po piku kožekrilca v 90% pri imunoterapiji s strupom ose in v 80% pri imunoterapiji s strupom čebele.

Med imunoterapijo se v 13 % pojavljajo lokalne reakcije - oteklina, rdečina, bolečina na mestu aplikacije ki vztraja nekaj dni in ne zahtevajo posebnega zdravljenja ali spremembe protokola.

Pomembnejši zapleti med imunoterapijo pa so sistemske preobčutljivostne reakcije. Po podatkih iz literature se v 16-40% pri imunoterapiji s strupom čebele in v 4-12% pri imunoterapiji s strupom ose.

Glavni rizični faktor za sistemskih zapletov med VIT je torej imunoterapija z strupom čebele. Zakaj se bistveno bolj zapleta imunoterapija s strupom čebele, s strupom ose pa ne, zaenkrat še ni razjasnjeno. Ena izmed hipotez je, da je zaščita z osjim strupom bistveno bolj intenzivna. Osa izloči ob ene piku 1.7-3.1 ug strupa, čebela pa 50-150 ug strupa. Standardni odmerek med imunoterapijo pa je enak za oba trupa – 100 ug.

Višja je prevalenca zapletov pri pacientih z sistemsko mastocitozo, kjer se mastocititi lahko stimulirajo tudi po ne-imunološkem mehanizmu.

Povišana bazalna triptaza, ki je sicer še v referenčnem območju (do 11,4 ug/l) pa je povezana z več zapleti samo pri imunoterapiji z strupom čebele. Obstajajo poročila da je visoka senzitivnost bazofilcev tudi rizični faktor za nastop zapletov.

Ob pojavu sistemskih zapletov je potrebno najprej zdraviti anafilaksijo z adrenalinom in antihistaminikom. Nato pa nadaljujemo z imunoterapijo po prilagojeni shemi. Zaenkrat ne obstajajo enotna priporočila za prilagajanja sheme. Obstajajo različna priporočila za prilagajanja sheme, od menjava preparat za imunoterapijo, premedikacije, do intenziviranja sheme. V Alergološki enoti Klinike Golnik postopek intenziviramo, uvedemo dodatne odmerke, skrajšamo interval in zvišamo vzdrževalni odmerek na 200 ug.

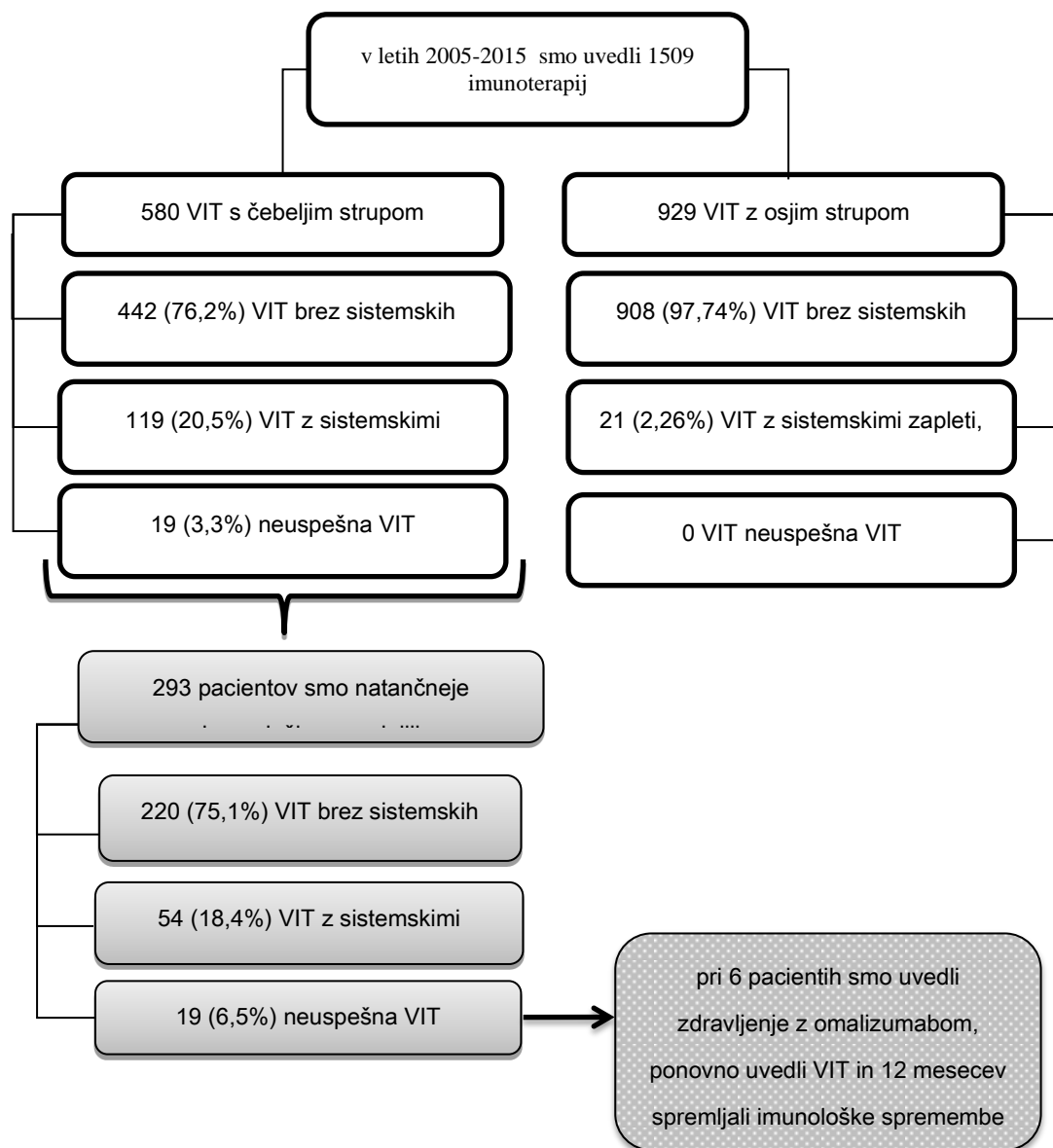
Občasno pa se zgodi da kljub intenziviranju protokola ne uspemo uvesti imunoterapije zaradi pogostih zapletov. Prav ti pacienti pa so še bolj ogroženi za anafilaktično reakcijo ob naslednjem piku.

Obstajajo opisi primerov o uporabi omalizumaba med imunoterapijo pri pacientih z mastocitozo in tudi pri imunoterapiji z zapleti.

### Prikaz lastnih rezultatov

Da bi ugotovili kateri so rizični faktorji za sistemske zaplete med VIT smo najprej opravili obširno analizo naših pacientov. Pregledali smo kliničen potek vseh VIT ki so bili uvedeni v naši kliniki v letih 2005-2015. Identificirali smo paciente pri katerih je VIT potekal z tako težkimi in pogostimi zapleti, da smo imunoterapijo zaradi zapletov prekinili (neuspešna VIT). Te paciente smo natančno klinično in imunološko opredelili in jih primerjali s skupino pacientov kjer smo uspešno zaključili VIT. Nekaj zapletenih pacientov smo zdravili z omalizumabom in ponovno poizkušali uvesti imunoterapijo, analizirali smo imunološke spremembe pred in po terapiji.

Pridobljeni podatki so prikazani v Algoritmu 1.



V letih 2005-2015 smo na Kliniki Golnik uvedli 1508 imunoterapij s strupom kožekrilcev. Imunoterapija s strupom čebele je potekala z zapleti v 23,8 %, pri 3,3% pacientih so bili zapleti tako pogosti in življenje ogrožajoči da smo z imunoterapijo prekinili.

Imunoterapija s strupom ose je potekala z zapleti le pri 2,3% pacientih, pri vseh pa smo jo uspešno dokončali. Ker imunoterapija s strupom ose ni tako problematična, teh pacientov nismo nadaljnje analizirali.

293 pacientov zdravljenih z imunoterapijo s strupom čebele smo detajlno klinično in imunološko opredelili. Razdelili smo jih v dve skupini: paciente kjer smo uspešno zaključili z VIT, ne glede na stranske učinke, in na paciente kjer smo VIT morali zaradi pogostih zapletov ukiniti (neuspešna VIT). Določili smo specifični IgE za strup čebele in ose, bazalno triptazo, test aktivacije bazofilcev (BAT) z strupom čebele (SČ) v štirih koncentracijah 0.001 ug/ml – 1 ug/ml, aktivacija bazofilcev z anti IgE in fMLP. Rezultati so prikazani v Tabeli 1.



**Tabela 1.** Značilnosti bolnikov, pri katerih je bila uvedba VIT možna in tistih, kjer ni bila

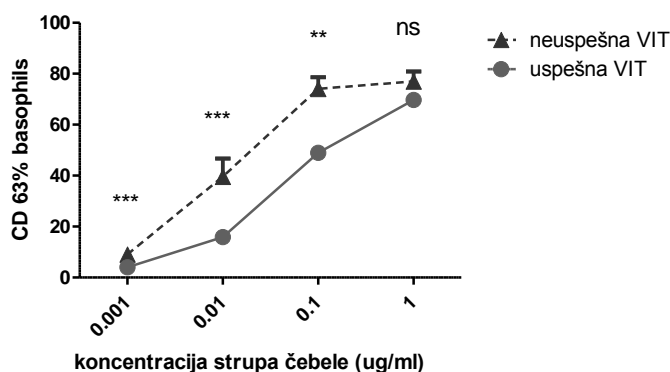
		uspešna VIT (n: 274)	neuspešna VIT (n: 19)	p	
		mediana:	mediana:		
slgE strup čebele		4,4	5,83	0,7119	ns
slgE strup ose		1,28	3,12	0,6436	ns
bazalna triptaza (ug/ml)		4,29	6,28	0,0196	*
BAT (CD63%)	SČ 0.001 ug/ml	3,2	3,52	0,0007	***
	SČ 0.01 ug/ml	6,45	38,1	0,0002	***
	SČ 0.1 ug/ml	53,05	79,1	0,0019	**
	SČ 1 ug/ml	81,65	76,0	0,2707	ns
	anti IgE	90,96	88,12	0,7325	ns
	fMLP	45,82	46	0,2607	ns

Ugotovili smo da koncentracija specifičnih IgE za strup čebele ni rizični faktor za neuspeh VIT. Višina bazalne triptaze, ki je sicer še v normalne območju, pa je povezana z večjo možnostjo neuspeha VIT. To so potrdile tudi druge raziskovalne skupine.

Test aktivacije bazofilcev pa je jasno razločil med obema skupinama pacientov.

Sama reaktivnost bazofilcev, torej odzivnost bazofilcev na najvišjo koncentracijo strupa čebele (1 ug/ml) in na nespecifične aktivatorje bazofilcev anti IgE in fMLP je bila enaka v obeh skupinah.

Senzitivnost bazofilcev, torej odzivnost bazofilcev pri nižjih koncentracijah strupa čebele pa je statistično pomembno višja pri pacientih z neuspešno VIT. Test aktivacije bazofilcev je prikazan na Sliki 2.



**Slika 2:** BAT pacientov z uspešno končano VIT in pacientov kjer smo VIT zaradi zapletov prekinili (neuspešna VIT)

Visoka senzitivnost bazofilcev je torej pomemben rizični faktor za neuspeh VIT in ga lahko uporabljamo kot napovedni biomarker za pojav zapletov med VIT.

V literaturi so opisi uvedbe omalizumaba ob imunoterapiji ki poteka z zapleti, predvsem pri pacientih z sistemsko mastocitizo. Protokoli, odmerki in trajanje zdravljenja z omalizumabom pa se med seboj precej razlikujejo.

Pri šestih pacientih z neuspešno VIT smo poizkušali ponovno uvesti imunoterapijo s strupom čebele ob premedikaciji z omalizumabom. Sprva smo začeli z nizkim odmerkom, aplikacijo omalizumab 150 mg dva tedna pred uvedbo imunoterapije, kar pa se ni izkazalo za klinično

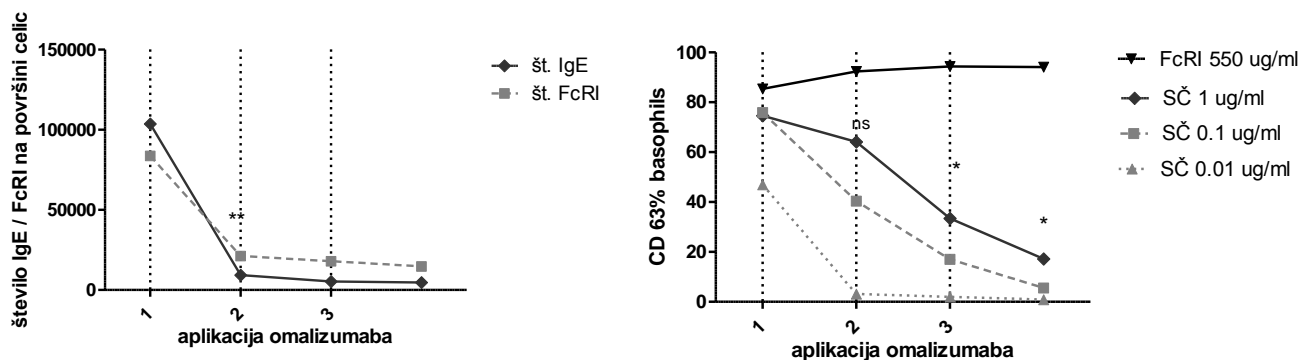
uspešno, saj so se že ob nizkih odmerkih strupa pojavili sistemski zapleti. Zato smo postopoma zviševali začetne odmerke, klinično se je izkazalo najučinkovitejša premedikacija z omalizumabom 300 mg v razmaku treh tednov trikrat pred uvedbo imunoterapije.

Na takšen način smo uspešno zaključili uvodno fazo imunoterapije s strupom čebele pri petih pacientih, en pacient pa po tem ko je doživel zaplet ob uvajanju po prvi aplikaciji nizkega odmerka omalizumaba ni želel več nadaljevati z zdravljenjem.

Po končani uvodni fazi, v nadaljevalni fazi imunoterapije smo skušali omalizumab ukiniti oziroma podaljšati interval med aplikacijami. Izkazalo se je da je omalizumab potrebno aplicirati v prvem letu zdravljenja z imunoterapijo redno, vsaj v 6-12 tedenskih intervalih, sicer so se zopet pojavili zapleti.

Pri pacientih smo natančno analizirali imunološke parametra pred vsako aplikacijo omalizumaba in ob pojavu zapleta. Rezultate smo analizirali šele po uvedeni imunoterapiji in niso vplivali na klinične odločitve in protokol zdravljenja.

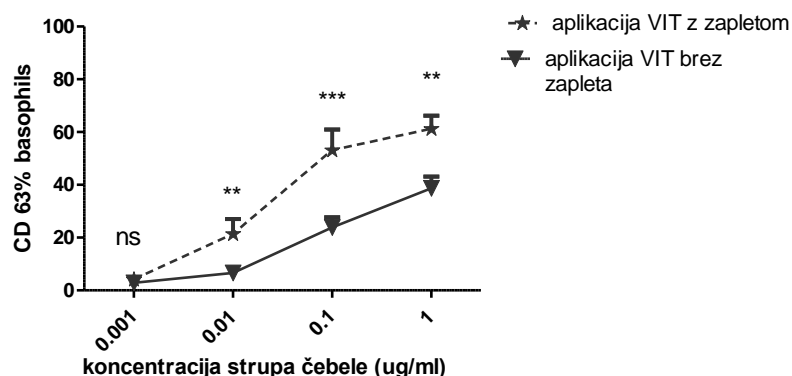
Izkazalo se je da se že po prvi aplikaciji z omalizumaba pomembno zniža število FcεRI in IgE na površini bazofilca. Tudi senzitivnost se zniža po prvi aplikaciji omalizumaba, vendar je padec senzitivnosti pomembne šele po drugi in tretji aplikaciji. Terapija z omalizumabom pa ne vpliva na reaktivnost bazofilca (stimulacija z FcRI). Spremembe so prikazane na Sliki 3:



**Slika 3:** Dinamika padca števila receptorjev IgE in FcRI na površini bazofilca po aplikaciji omalizumaba in dinamika padca senzitivnosti bazofilcev, medtem ko reaktivnost bazofilcev ostane ista.

Klinično pa smo po prvi aplikaciji omalizumaba kljub significantnemu padcu FcRI in IgE na površini bazofilca opazovali zaplete ob poizkusu uvedbe VIT. VIT smo lahko uvedli šele po tretji aplikaciji, ob zadostnem padcu senzitivnosti. Enako korelacijo smo opazovali tudi v nadaljevanjem poteku imunoterapije. Primerjali smo senzitivnost bazofilcev ob aplikaciji strupa žuželke ki je potekala brez zapletov, z tisto kjer so se pojavili zapleti. Senzitivnost bazofilcev je bila pomembno nižja ob aplikaciji strupa čebele, ki je potekala brez zapletov, v primerjavi z aplikacijo z zapleti.

Test aktivacije bazofilcev je prikazan na Sliki 4.



**Slika 4:** BAT ob aplikaciji imunoterapije ki je potekala z zapletom ali brez zapleta.

Na osnovi teh izkušenj smo izdelali lasten hišni protokol za zazdravljenje z omalizumabom pri pacientih kjer se imunoterapija s strupom čebele zapleta. Omalizumab v odmerku 300 mg apliciramo trikrat v razmaku treh tednov pred uvodno fazo imunoterapije in potem spremljamo počasen porast senzitivnosti bazofilcev. Ko poraste aktivacija bazofilcev s strupom čebele v koncentraciji 0.1 ug/ml nad 20% ponovno apliciramo omalizumab. Na takšen način trenutno uspešno zdravimo osem pacientov.

### **Zaključek**

Glede na rezultate naše analize se sistemski zapleti pojavljajo v 23.8 % pri imunoterapiji s strupom čebele in v 2,3% pri imunoterapiji s strupom ose. Bazalna triptaza v višjem, sicer še normalnem območju, je povezana z večjo pojavnostjo zapletov. Zvišana senzitivnost bazofilcev je pomemben rizični faktor za pojav zapletov in neuspeh imunoterapije s strupom čebele. Terapija z omalizumabom pomembno zniža senzitivnost bazofilcev in omogoča varno uvedbo imunoterapije pri pacientih kjer se le-ta zapleta. Zdravljenje z omalizumabom je potrebno nadaljevati vsaj eno leto po uvedbi imunoterapije. Učinek zdravljenja lahko spremljamo z rednim merjenjem senzitivnosti bazofilcev.

### **Priporočena literatura:**

1. Mosbech H, Muller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000;55:1005-10.
2. Kosnik M, Silar M, Bajrovic N, Music E, Korosec P. High sensitivity of basophils predicts side-effects in venom immunotherapy. *Allergy* 2005;60:1401-6.
3. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, et al. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010;126:105-11 e5.
4. Rueff F, Vos B, Oude Elberink J, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2014;44:736-46.
5. Korosec P, Zibera K, Silar M, et al. Immunological and clinical factors associated with adverse systemic reactions during the build-up phase of honeybee venom immunotherapy. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2015;45:1579-89.
6. Kosnik M, Korosec P. Venom immunotherapy: clinical efficacy, safety and contraindications. *Expert review of clinical immunology* 2015;11:877-84.
7. Larenas-Linnemann D, Wahn U, Kopp M. Use of omalizumab to improve desensitization safety in allergen immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2014;133:937- e2.

# OMALIZUMAB IN ZDRAVLJENJE ANAFILAKSIJE

Mihaela Zidarn, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik

## Uvod

Osnova dolgoročnega zdravljenja anafilaksije je izogibanje alergenu. V nekaterih primerih se je alergenu težko izogibati, pri 30-60% bolnikov pa ne uspemo identificirati vzročnega alergena.<sup>1</sup> Omalizumab se glede na podatke iz literature uporablja tudi pri anafilaksiji z znanim sprožilcem, kot so kožekrilci, zdravila in hrana ter pri idiopatski anafilaksiji. Omalizumab veže cirkulirajoča IgE protitelesa, zmanjša tudi ekspresijo njihovih receptorjev, zmanjša pa se tudi sproščanje mediatorjev iz mastocitov in bazofilcev.<sup>2</sup>

## Uporaba omalizumaba pri anafilaksiji povzročeni z zdravili

Nekatera zdravila za katera so bolniki preobčutljivi lahko pomembno vplivajo na bolnikovo preživetje ali pomembno izboljšajo kvaliteto življenja. Kadar ni na voljo podobno učinkovitega alternativnega zdravljenja je smiselna desenzibilizacija z zdravili, ki neredko poteka z zapeti. Opisan je primer uspešne uporabe omalizumaba pri alergiji za inzulin, pri bolniku pri katerem prej ni bila uspešna desenzibilizacija. Uporabili so 300 mg omalizumaba vsaka 2 tedna.<sup>3</sup> Podobno so pri bolnici z aspirinom poslabšano boleznijo dihal z astmo in nosno polipozo ter urtikarijo, uspešno izvedli desenzibilizacijo z aspirinom po 16 tednih zdravljenja z omalizumabom v odmerku 150 mg vsake 4 tedne.<sup>4</sup> Opisan je primer uspešne desenzibilizacije s karboplatinom po treh aplikaciji 300 mg omalizumaba vsakih 14 dni.<sup>5</sup>

## Uporaba omalizumaba pri anafilaksiji povzročeni s prehrabnimi alergeni

Izogibanje alergenu je lahko težavno pri alergiji za hrano, ki se pogosto uporablja in je posledično lahko skriti alergen. Pri bolnikih z alergijo za arašide je bila opravljena dvojno slepa s placebom kontrolirana raziskava pri kateri so uporabili drugo še neregistrirano anti IgE protiteleso talizumab pri bolnikih s potrjeno alergijo za arašide. Vsi bolniki, tudi tisti iz placebo skupine, so imeli na koncu višji prag za arašide. Pri aktivni skupini se je prag povišal iz 178mg (1/2 arašida) na 2805 mg (9 arašidov). Vendar pri 25% ni bilo izboljšanja.<sup>6</sup> Desenzibilizacija s prehrabnimi alergeni brez souporabe omalizumaba pogosto poteka s tako resnimi zapleti in zaradi tega še vedno ni uporabna za redno klinično delo. Poročila navajajo izboljšanje uspešnosti desenzibilizacije za hrano s souporabo omalizumaba. Zaenkrat gre za posamezne opise primerov in študijo z malim številom bolnikov, v teku pa so tudi večje študije. <sup>7</sup>

Opisan je primer uspešnega zdravljenja z naporom sprožene anafilaksije.<sup>8</sup>

## Uporaba omalizumaba pri idiopatski anafilaksiji, sistemski mastocitozi in sindromu aktivacije mastocitov

Vzrok anafilaksije v nekaterih primerih ni neprepoznan, recimo hrana (5%) 9 ali napor (11%) sta lahko vzročni alergen, ki ga ne prepoznamo. Potencialni razlog je lahko mastocitoza ali motnja aktivacije mastocitov. Pri nekaterih bolnikih pa se epizode anafilaksije ponavljajo brez kakršnegakoli evidentnega razloga, opisane so tudi življenjsko ogrožajoče epizode in smrtni izhodi idiopatske anafilaksije.<sup>9</sup> V kolikor so epizode pogoste (več kot 2 epizodi v 6 mesecih) se priporoča preventivno zdravljenje z glukokortikoidom in antihistaminikom. Vendar to zdravljenje ni optimalno zaradi stranskih učinkov glukokortikoidov. Več prikazov primerov je potrdilo učinkovitost omalizumaba pri idiopatski anafilaksiji in pri sistemski mastocitozi ali sindromu aktivacije mastocitov (angl. Mast cell activation syndrome MCAS).<sup>10</sup> Možen mehanizem tega učinka omalizumaba je povišanje praga za aktivacijo mastocitov.<sup>7</sup> V prikazih primerov zdravljenja idiopatske anafilaksije so se za uspešne pokazale različne sheme zdravljenja, recimo 375 mg vsaka 2 tedna<sup>11</sup>, 300 mg vsakih 4 tedne<sup>12</sup>

## Bolniki z anafilaksijo obravnavani na Kliniki Golnik

Pri analizi 200 naključnih bolnikov, ki so bili zaradi anafilaksije napoteni na našo kliniko pri 7 bolnikih nismo uspeli identificirati potencialnega sprožilnega alergena. Vzroki anafilaksije so bili pri 126 bolnikih kožekrilci, pri 21 hrana, pri 42 zdravila, pri 3 bolnikih so bili osumljeni

drugi vzročni alergeni. Skupno smo od leta 2000 identificirali 45 bolnikov z domnevno idiopatko anafilaksijo.

### **Prikaz primera**

Na naši kliniki smo do sedaj uporabili omalizumab pri dveh bolnicah z idiopatsko anafilaksijo. Obe sta imeli več epizod anafilaksije, ki so potekale s hipotenzijo in so bile objektivizirane tudi s porastom triptaze po dogodku. Pri obeh bolnicah v anamnezi ni bilo nobenega jasnega sprožilca, epizode so se pojavljale tudi na tešče. Kožni testi z najpogostejšimi prehrambenimi alergeni so bili negativni. Izključevali smo možnost alergije za zdravila. Bazalna triptaza je bila normalna oz. blago povišana. Sistemsko mastocitozo smo izključevali z biopsijo kostnega mozga. Izključevali smo preobčutljivost za  $\omega 5$  gliadin in  $\alpha$ Gal, ki lahko potekata s časovnim zamikom in tako otežita prepoznavo sprožilca anafilaksije. Pri obeh bolnicah smo začeli zdravljenje z 300 mg vsake 4 tedne. Ena bolnica je imela po dveh odmerkih še eno epizodo blažjih simptomov, druga bolnici pa v prvih 6 mesecih zdravljenja ni utrpela nove epizode.

### **Literatura**

1. Greenberger PA, Lieberman P. Idiopathic Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):243-250. doi:10.1016/j.jaip.2014.02.012.
2. Lieberman JA, Chehade M. Use of omalizumab in the treatment of food allergy and anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(1):78-84. doi:10.1007/s11882-012-0316-x.
3. Matheu V, Franco A, Perez E, Herna M, Barrios Y. Omalizumab for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1471. doi:10.1016/j.jaci.2007.07.013.
4. D G, Bobolea I, O C, et al. Aspirin Desensitization Achieved After Omalizumab Treatment in a Patient With Aspirin-Exacerbated Urticaria and Respiratory Disease. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):160-162. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25997321>.
5. Ojaimi S, Harnett PR, Fulcher DA. Successful carboplatin desensitization by using omalizumab and paradoxical diminution of total IgE levels. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(1):105-106. doi:10.1016/j.jaip.2013.08.009.
6. Leung DYM, Sampson H a, Yunginger JW, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med.* 2003;348(11):986-993. doi:10.1056/NEJMoa022613.
7. Shankar T, Petrov AA. Omalizumab and hypersensitivity reactions. *Rev Port Imunoalergologia.* 2013;21(1):55. doi:10.1097/ACI.0b013e32835bf3f5.
8. Bray SM, Fajt ML, Petrov AA. Successful treatment of exercise-induced anaphylaxis with omalizumab. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2012;109(4):281-282. doi:10.1016/j.anai.2012.07.021.
9. Ditto AM, Harris KE, Krasnick J, Miller MA, Patterson R. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996;77(4):285-291. doi:10.1016/S1081-1206(10)63322-4.
10. Sokol KC, Ghazi A, Kelly BC, Grant JA. Omalizumab as a Desensitizing Agent and Treatment in Mastocytosis: A Review of the Literature and Case Report. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):266-270. doi:10.1016/j.jaip.2014.03.009.
11. Demirtürk M, Gelincik A, Çolakoğlu B, Dal M, Büyükoztürk S. Promising option in the prevention of idiopathic anaphylaxis: Omalizumab. *J Dermatol.* 2012;39(6):552-554. doi:10.1111/j.1346-8138.2012.01520.x.
12. Pitt TJ, Cisneros N, Kalicinsky C, Becker AB. Successful treatment of idiopathic anaphylaxis in an adolescent. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):415-416. doi:10.1016/j.jaci.2010.05.043.