Urticaria chronica új terápiás lehetőségei

New treatment options of chronic urticaria

HIDVÉGI BERNADETT DR.¹, MIHÁLYI LILLA DR.²

Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹

Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged²

ÖSSZEFOGLALÁS

A krónikus urticaria multifaktoriális, az életminőséget jelentősen rontó kórkép, mely előfordulása fokozatosan növekszik. A szerzők ismertetik a betegség pathomechanizmusát, valamint a rendelkezésre álló kezelések mellett a jelenleg még nem elérhető, ígéretesnek tűnő terápiás lehetőségeket is. A krónikus urticaria kezelésnek alapját a modern, második generációs antihisztaminok képezik a dózis akár négyszeresére való emelésével. Terápiarezisztencia esetén omalizumab, valamint cyclosporin javasolt. A mindennapi gyakorlatban észlelhető, hogy emelkedik azon betegek száma, akik ezekre a terápiákra nem megfelelően vagy egyáltalán nem reagálnak, így egyre nagyobb az igény az új gyógyszerek bevezetésére.

Kulcsszavak:

krónikus urticaria – antihisztaminok – omalizumab – új terápiák

SUMMARY

Chronic urticaria is a multifactorial disease with increasing prevalence, that significantly deteriorates the quality of life of patients. Authors describe the pathomechanism of the disease, and they present the currently available treatment options and the promising future therapies as well. The therapeutic basis of chronic urticaria is the modern, 2nd generation antihistamines in a dosage of even four times higher than the regular one. In therapy resistant cases omalizumab or cyclosporin is advised. There is a growing demand for new medications because the number of those patients, who are non-responders or do not respond adequately to these therapies, is definitely increasing.

Key words:

chronic urticarial – antihistamines – omalizumab – new therapies

Az urticaria gyakori polietiológiás kórkép, melyet klinikailag urtica és angioödéma megjelenése jellemez. A krónikus urticaria földrajzilag heterogén, prevalenciája gyermekekben és felnőttekben is növekedést mutat; a populáció 1-2%-át érinti (1).

Az urticariákat időtartam szerint osztályozva 6 héten belül akut, 6 héten túl krónikus urticariát különböztetünk meg. Az egyes indukálható urticariákat a kiváltó tényezők alapján nevezzük el, ide tartozik a szimptomás dermatographizmus (urticaria factitia), hideg urticaria, késői nyomási urticaria, meleg urticaria, szolaris urticaria, vibrációs urticaria, kolinerg urticaria, kontakt urticaria, és a rendkívül ritka aquagén urticaria. Az urticaria kiváltó faktor hiánya esetén spontán, ellenkező esetben indukálható. A krónikus urticaria alábbi diagnosztikája és klasszifikációja ismert a 2014-es EAACI/GA²LEN/EDF/WAO ajánlás alapján (1. táblázat) (2).

Pathomechanizmus

A továbbiakban a krónikus spontán urticaria pathomechanizmusát ismertetjük. Polietiológiás kórkép, melynek hátterében számos trigger: ételintolerancia,

gyógyszerintolerancia, infekció és autoimmun folyamat áll.

A krónikus spontán urticaria alapvetően hízósejt eredetű betegségnek tekinthető, de a hízósejtek mellett kóros a basophyl sejt működés is. Számos adat szól a hízósejtek és basophylek intracelluláris szignáltranszdukciós útvonalának dysregulációjáról. A hízósejt és basophyl aktiváció negatív regulátoraként ismert SHIP protein alacsonyabb szintjét mutatták ki krónikus urticariás betegekben (3).

A hízósejtek aktivációja létrejöhet immunológiai és nem immunológiai mechanizmussal; IgE- és Fc ϵ RI α -specifikus IgG antitestek antitestek, anti TPO elleni IgE antitestek, citokinek, arachidonsav metabolizmusba való beavatkozás (acetyl salicylsav), C5a vagy P-anyag hatására is. A felszabaduló mediátorok (hisztamin, triptáz, thrombocyt aktiváló faktor, leukotriének, citokinek) aktiválják a szenzoros idegvégződéseket, vasodilatációt, plazma extravasációt és a gyulladásos sejtek bőrbe áramlását eredményezik. A bőr kis venulái mentén perivascularis infiltrátum alakul ki, melyet T lymphocyták, neutrophylek, eosinophylek alkotnak, de az aktivált endothel sejtek is szerepet kapnak. Az infiltrátumot főként

Formák	Alosztályok	Rutin diagnosztikus tesztek (javasolt)	Kibővített kivizsgálás anamnézis alapján Kiváltó stimulusok meghatározása
Spontán urticaria	Akut spontán urticaria	Nem javasolt	Nem javasolt
	Krónikus spontán urticaria	Vérkép, We, CRP, Gyanús gyógyszer elhagyása (pl. NSAID)	(i) Infekció (pl. <i>Helicobacter pylori</i>) (ii) Allergia (iii) Funkcionális autoantitestek (iv) Pajzsmirigy hormonok és autoantitestek (v) Bőrtesztek (vi) Pszeudoallergen mentes diéta 3 hétig (vii) Triptáz (viii) Autológ szérumszűrés (ix) Lézionális bőr biopszia
Indukálható urticaria	Hideg urticaria	Hideg provokáció, küszöbtesztelés	Vérkép, WE, CRP, krioproteinek, infekciók kizárása
	Késői nyomási urticaria	Nyomási teszt	Nem
	Meleg urticaria	Meleg provokáció, küszöbtesztelés	Nem
	Solaris urticaria	Különböző hosszúságú látható és UV fény	Egyéb fotodermatozisos kizárása
	Szimptomás dermatographismus	Dermographismus	Vérkép, We, CRP
	Aquagén urticaria	Testhőmérsékletű nedves ruha használata 20 percig	Nem
	Cholinerg urticaria	Testmozgás és forró fürdő provokáció	Nem
	Contact urticaria	Bőrtesztek (p.l. prick test, prick-by-prick teszt)	Nem

1. táblázat

Az urticaria klasszifikációja, diagnózisa és kivizsgálása az EAACI/GA2LEN/EDF/WAO-irányelv szerint

CD4 pozitív lymphocyták alkotják, döntően Th2 típusúak, de Th1 is megjelenik és a Th17 sejtek termelte citokinek szintje emelkedett a plazmában (4). Az eosinophyleknek a hemostasis szempontjából is fontos szerepe van. Szabályozzák a thrombocyta aktivációt és a koagulációs kaskádokat és profibrinolitikus molekulákat szabadítanak fel, a fő bázikus protein (MBP) felszabadításával hízósejtet képesek aktiválni. A helyi gyulladásos válasz hatására a fibrin képződés és fibrinolízis fokozódik, valamint a fibrinolízis és az antikoaguláció bizonyos markerei egyaránt emelkednek. A koagulációs kaskád egyes elemei részt vesznek az urticaria kialakulásában. A thrombin képződés markerei és a szöveti faktor emelkedett, az extrinsic koagulációs útvonal aktiváció markerei is emelkedettek; a fibrinolízis upregulált krónikus urticariában különböző vizsgálatok szerint. A szöveti faktor, prothrombin fragment 1+2 és a fibrinolízis/anti-koagulációs markerek közül a D-dimer emelkedésre számos vizsgálat rámutat. A koagulációs kaskád aktiválódása a komplement rendszer aktiválódásához is vezet, ugyanakkor a másik oldalról a C5a az endothel sejtek szöveti faktor expresszióját is indukálja, így a koagulációs kaskád aktivációjára visszahat. A C5a végül a hízósejteken lévő receptorokon képes hisztamint felszabadítani (5).

A krónikus spontán urticaria autoimmun hipotézise

széles körben elfogadott. Az elmúlt 40 év krónikus urticaria kutatásának egyik fő vonalát képviseli a basophyl sejteken és mastocytákon expresszálandó $Fc\epsilon RI$ elleni antitestek patogenetikai szerepének vizsgálata. 1986-ban Grattan és munkatársai mutattak rá egy hisztamin felszabadító szérumszűrés jelentőségére (6). Krónikus urticariás betegek saját szérumszűrését intrakután beadva a betegek egy csoportjában lokálisan csalánképződést észleltek, vagyis in vivo igazolták a szérumszűrés hisztamin felszabadító hatását. Később igazolódtott, hogy ez a faktor IgG típusú, a bőr hízósejtjein és a perifériás basophylokön jelenlévő $FC\epsilon RI \alpha$ lánc ellen termelődő autoantitest. Ezek az antitestek döntően IgG₁ és IgG₃ alosztályba tartoznak és a komplement rendszert klasszikus módon aktiválják. Az $Fc\epsilon RI$ -specifikus autoantitest, a Graves-Basedow kórban leírt thyroidea-stimuláló antitesthez hasonlóan működik, sejtfunkciót stimuláló hatású, urticariásokban fokozott hisztamin felszabaduláshoz vezet, krónikus urticariában patogén autoantitesteknek tekinthető. Az $Fc\epsilon RI \alpha$ -specifikus autoantitest diagnosztika a saját szérumszűrés intrakután beadásából, az autológ szérumszűrés vizsgálatból indult ki. Különböző módszerekkel (in vitro basophyl hisztamin liberáció, Western blot ill. ELISA) vizsgálva az $Fc\epsilon RI \alpha$ -specifikus autoantitestek előfordulását 29-46 %-osnak találták krónikus urticariás betegekben. Az autoimmun

csoportban az $Fc\epsilon RI_\alpha$ -specifikus autoantitestek mellett az IgE ellen képződő IgG autoantitesteknek is patogenetikai szerepet tulajdonítanak. Az autoimmun koncepciót alátámasztja alá a kórkép HLA-DR asszociációja, női dominanciája, az autoimmun pajzsmirigy betegséggel és vitiligoval való társulása is.

Az ún. autoallergiás formában saját struktúrák elleni IgE autoantitestek mutathatók ki. Ilyen ismert autoallergén a thyreoida peroxidáz (TPO), a DNS, és az IL-24, de más autoallergén is feltételezhető. A thyreoida peroxidáz ellen képződő IgE típusú antitesteknek direkt pathogenetikai szerepe van (7).

A biomarkerek meghatározása nagyon fontos a betegség súlyosságának és aktivitásának meghatározása és a terápiás válasz jóslása céljából, így a jövő terápiás irányelveinek kialakításában alapvető jelentőségű. A total szérum IgE, CRP, autológ szérum teszt, IgG anti TPO antitest biomarkernek tekinthető. Az omalizumab non-respondereknek alacsonyabb az IgE szintje. Az emelkedett CRP nagyobb betegségaktivitást, súlyosságot mutat, ezen betegcsoportot az autológ szérum teszt pozitivitás, D-dimer emelkedés és a rövidebb betegségtartam jellemzi. Ugyanakkor az IgG anti-TPO antitesttel rendelkező krónikus urticariások betegsége hosszabb ideig áll fenn, mint az antitest hiányában (3).

Krónikus urticaria kezelése

A krónikus urticaria esetében nincs gyógyító kezelés, és az összes jelenleg ajánlott terápiás lehetőség a tünetek kezelésére és megelőzésére szolgál csupán. A modern második generációs H1-antihisztaminok képezik a kezelés első vonalát a standard, a második vonalat pedig emelt dózisban (8). Egy széleskörű meta- analízis során arra derült fény, hogy a krónikus urticariás betegek csupán 39% -a reagál standard dózisú második generációs antihisztamin terápiára, és ezen beteg 63%-a válik tünetmentessé az emelt dózis mellett (9). A harmadik vonalbeli terápiát képező omalizumab az alappillére az antihisztamin rezisztens eseteknek, de vannak nem reagáló, lassan reagáló és intoleráns betegek is. Ennek megfelelően további biztonságos és hatékony alternatív kezelési lehetőségekre van szükség.

Krónikus spontán urticaria kezelése

A legfrissebb, 2018-as EAACI/WAO szakmai irányelv lépéseit használjuk a mindennapi klinikai gyakorlatban a krónikus spontán urticaria kezelésében (1. ábra) (8).

Antihisztaminok

A terápiát standard adagban folyamatosan adott második generációs antihisztaminnal kezdjük, mely dózisa akár négyszeresére is emelhető, amennyiben a tünetek 2-4 héten belül is perzisztálnak. A hazánkban elérhető modern második generációs antihisztaminok közé az alábbi hatóanyagtartalmú készítmények

1. ábra

EAACI/WAO szakmai irányelv lépései a krónikus spontán urticaria kezelésében

tartoznak: loratadine, cetirizine, bilastine, rupatadine, desloratadine, levocetirizine, fexofenadine. Terhesség során, főleg az első trimeszterben kerülni kell lehetőség szerint a szisztémás terápiát. Az FDA besorolása szerint B kategóriába tartozó loratadine valamint cetirizine adható a várandósság alatt standard dózisban a várható előny/kockázat mérlegelésével, ugyanakkor a dózis emelésével kapcsolatban nagyon körültekintően kell eljárni, tekintettel arra, hogy nem állnak rendelkezésre erre vonatkozóan tapasztalatok (10,11). A gyermekek számára adható antihisztaminokat ill. ezek adagolási formáját az 2. táblázatban tüntettük fel.

Omalizumab

Az antihisztamin négyszeres dózissra emelése mellett kéthetes kezelést követően is jelentkező terápiaerezisztencia esetén a következő lépés az antihisztamin omalizumabbal való kiegészítése. A krónikus spontán urticaria kezelésében igazi áttörést jelentett az omalizumab megjelenése, mely kezdetben az asztma, majd 2014-ben a krónikus spontán urticaria terápiájában is elérhetővé vált. 300 mg, azaz 2x150 mg omalizumab adása javasolt havi rendszerességgel subcutan injekció formájában, amelyet lehet a kar, a has vagy a comb bőrébe is adni. Hűtőszekrényben szükséges tárolni a készítményt 2-8 C°- on, nem fagyasztható. Kiemelt támogatásra kijelölt centrumokban bőrgyógyász szakorvos által felírható szer. A készítmény hatékonysága a felnőtt populációban 80 % felettire tehető; megjegyzendő ugyan, hogy az autoimmun urticariában szenvedő páciensek esetében a tünetmentesség nehezebben érhető el, és gyakoribb a részleges remisszió előfordulása is (12).

Az omalizumab nagyon megbízható, ritkán vannak mellékhatásai. Anafilaxia előfordulása csekély, 0,2%-ra tehető, ezt is inkább az első-második kezelésnél figyelték meg az injekció beadása után 2 órán belül. Felső légúti hurut, fejfájás, nyugtalanság előfordulási

Hatóanyag	Életkor	Kiszerezés	Adagolás
desloratadine	1 éves kortól	oldat	1-5 év: 1x2,5 ml 6-12 év: 1x5 ml
cetirizine	2 éves kortól	cseppek	2-6 év: 2x5 csepp 6-12 év: 2x10 csepp
rupatadine	2 éves kortól	oldat	10 -25 tskg: 1x2,5 ml 25 tskg felett: 1x5 ml
levocetirizin	2 éves kortól	oldat	2-6 év: 2x2,5 ml 6-12 év: 1x10 ml
Loratadine	2 éves kortól	cseppek	30 tskg alatt: 1x5 ml 30 tskg felett: 1x10 ml
bilastine	6 éves kortól	oldat	1x4 ml
fexofenadine	12 év felett	tabletta	1 tbl

2.táblázat

A gyermekek számára adható antihisztaminok és ezek adagolási formái

gyakorisága 5-6%, emellett szérumbetegség, izom-és ízületi fájdalom jelenhet meg ritkán. Néhány esetiportot lehet az irodalomban találni SLE megjelenésére, valamint gyakoribb parazita fertőzésekre (13).

A terápia indítása előtt valamint a kezelés során nem szükséges laboratóriumi vizsgálat. Általában 6 hónapig tartó kezelés javasolt, de nincsen pontos szakmai irányelv arra vonatkozóan, hogy meddig adható valamint arra, hogy hogyan hagyható el. Saját tapasztalataink alapján a fokozatos elhagyás, az injekció beadásának fokozatos nyújtásával ritkábban jár kiújulással. Az elhagyást követően kialakuló recidíva esetén a gyógyszer hatásvesztés nélkül visszaállítható (14).

Az alkalmazási előíratban foglaltak szerint 12 év feletti krónikus spontán urticariában szenvedő pácienseknek adható, ugyanakkor 12 év alattiak esetében is áll rendelkezésre néhány irodalmi hivatkozás. 150-300 mg havonta adott omalizumab hatásait vizsgálták 14, 6-11 éves kor közötti gyermek esetében. A gyermekek 81%-a vált tünetmentessé, részleges javulás pedig a betegek 19%-ánál volt észlelhető. A megfigyelések szerint a 6 év alatti betegeknél alacsonyabb dózis is elégséges volt a tünetmentesség eléréséhez. Súlyos mellékhatás gyermeknél sem fordult elő (15,16).

Mérsékelt mennyiségű (300 – 1000 terhesség), terhességi regiszterből és a forgalomba hozatalt követő spontán jelentésekből származó adatok arra utalnak, hogy malformatív vagy föto-, illetve neonatalis toxicitás nem

fordul elő. Átjut ugyan a placentán, de állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében. Mindezek alapján, ha klinikailag indokolt, a Xolair alkalmazása terhesség alatt megfontolható. A rendelkezésre álló vizsgálatok az omalizumab kiválasztódását írták le az anyatejbe, de szoptatott újszülöttre és csecsemőre kifejtett hatást nem tudtak igazolni. Így akárcsak a terhesség esetében, úgy szoptatás alatt is, amennyiben klinikailag indokolt, a Xolair alkalmazása felmerülhet (17).

A betegek neme, a társuló angiodéma megléte, a kiindulási UAS7 score vagy az atópiás betegségek társulása nem volt összefüggésbe hozható az omalizumab kezelésre adott terápiás válasszal (18-22). Azt viszont több közlemény is kiemeli, hogy az alacsonyabb össz IgE szinttel (<15,2 U/l) rendelkező betegek voltak azok, akik nem reagáltak ezen terápiára (19,23).

Ciklosporin

Az omalizumab kezelés kudarca esetén 6 hónap múlva vagy amennyiben a tünetek nem tolerálhatóak a beteg számára, akkor akár hamarabb is szükség lehet ciklosporin beállítására. Ezen terápia mellett a vérnyomás, a vesefunkciók és vérkép időszakos ellenőrzése szükséges. A gyógyszer a krónikus urticaria terápájában off label alkalmazható, mellékhatás profilja az omalizumabhoz képest kedvezőtlenebb, mérsékeltabb hatékonyságú. Az irodalmi adatok szerint a betegek közel 65%-ánál várható

megfelelő terápiás válasz 5 mg/tskg/nap dózisú ciklosporin adásával (24). A ciklosporin terápia leállítása után a betegek 50%-ánál fordulhat elő kiújulás 9 hónapon belül. Ilyen esetekben az 1,5-2 mg/tskg/nap dózisú fenntartó kezelés választható maximum 2 évig (25).

Egyéb rendelkezésre álló terápiák

A fent említett terápiák hatástalansága vagy nem kielégítő javulás előfordulásakor néhány egyéb lehetőség is felmerülhet. Az omalizumab terápiára részlegesen javuló betegeknél megfontolható a gyógyszer dózisának 450-600 mg -ig való emelése, vagy az alkalmazás gyakoriságának növelése 2-3 hetente való adagolással (23,26,27). A megfigyelések szerint magasabb BMI indexszel rendelkező betegek esetében gyakrabban volt szükség a dózis növelésére, illetve ezen betegeknél gyakoribb volt az emelt dózissal elért terápiás siker is. Az idősebb (57 év feletti) valamint korábban ciklosporinnal kezelt betegek körében is kifejezettebb terápiás hatást észleltek az omalizumab dózisának megemelésével (21,22). A dózis emelése biztonságos és hatékony volt.

Szelektált esetekben az omalizumab alacsony dózisú ciklosporinnal vagy tacrolimmussal való kombinálása megpróbálható (23).

A leukotrién antagonisták hatékonyságának evidencia szintje krónikus urticariában alacsony; ebből a csoportból a montelukast alkalmazásával volt a legjobb eredmény elérhető.

Dapson, sulfasalazine, methotrexat, H₂ antihisztaminok, antikoagulánsok, intravénás immunoglobulin, TNF-alfa gátlók hatékonysága urticariás betegeknél megkérdőjelezhető, 1-1 esetismertetés olvasható ezekkel kapcsolatban (8).

Szisztémás kortikoszteroid kezelés rutinszerűen nem javasolható, kivétel súlyos fellángolás vagy társuló arci ödéma esetében rövid ideig (5-10 nap) alacsony-közepes dózisban. (8, 23). Az egyéb terápiákra rezisztens esetekben autoimmun urticariában, egyedi esetekben szükség lehet elhúzódóbb szisztémás szteroid kezelésre, de szorosan figyelni kell a mellékhatásokra (28).

Klinikai vizsgálatok alatt álló készítmények a krónikus spontán urticaria kezelésében

Ligelizumab

A mindennapi betegellátás során szembesülünk azzal is, hogy sajnos az omalizumab és ciklosporin terápia nem jelent megoldást minden, emelt dózisú antihisztamin terápiára rezisztens beteg esetében, így egyre nagyobb az igény egyéb, új terápiás lehetőségekre. Ígéretes Fázis IIB vizsgálatok eredményeiről számolt be nemrégiben Maurer és munkacsoportja a ligelizumabban kapcsolatban, mely egy új, magas-affinitású, humanizált monoklonális anti -IgE antitest. A közel 400 beteget felölelő, placebo kontrollált vizsgálatba középsúlyos és súlyos krónikus spontán urticariás beteget vontak be, akik a ligelizumab különböző dózisait (24 mg, 72 mg, 240 mg) vagy 300 mg omalizumabot kaptak 4 hetente 12 héten át subcutan

injekció formájában. A leghatékonyabbnak a 72 mg dózisú ligelizumab mutatkozott, amely 12 hetes kezelést követően ezen súlyos betegek 51% -ánál eredményezett komplett remissziót, összehasonlítva az ugyanennyi ideig adott 300 mg dózisú omalizumab által kiváltott 26% -os teljes tünetmentességgel. A szerzők a nagyobb hatékonyságot azzal magyarázzák, hogy a ligelizumab erősebben kötődik az IgE -hez, mint az omalizumab (29,30,31).

IL- 5 targeted terápiák

Az anti IL-5 monoklonális antitestek csoportjába tartozó mepolizumab és reslizumab alkalmazásáról lehet olvasni klinikai vizsgálatok kereteiben krónikus spontán urticaria és krónikus indukálható urticaria esetében is. Egy fázis 1 vizsgálat keretén belül a krónikus spontán urticariában szenvedő betegeknél 100 mg subcutan injekciót adtak mepolizumab-ból a 0., 2., 4., 6., és 8. héten, összesen 5 alkalommal. Egy másik klinikai vizsgálatban a benralizumabot, egy IL-5 receptor ellenes antitestet adtak havonta egy alkalommal 3 hónapon keresztül. Ezen klinikai vizsgálatok eredménye jelenleg kiértékelés alatt van (32,33,34).

Dupilumab

A dupilumab interleukin-4 (IL-4) alfa-receptor elleni humán monoklonális antitest, mely az IL-4/IL-13 jelátvitelt egyaránt gátolja.

Hatékonysága a középsúlyos és súlyos atópiás dermatitis, asthma, valamint a krónikus nasalis polipózissal járó rhinosinusitis kezelésében jól ismert. Lee és munkatársai 6 olyan krónikus spontán urticariás beteg dupilumab kezelés során szerzett kedvező tapasztalataikról számoltak be nemrégiben, akiket korábban 300 mg-600 mg dózisú omalizumabbal sikertelenül kezeltek. A dupilumab terápiát az atópiás dermatitis kezeléséhez hasonlóan 600 mg kezdő dózissal indították, majd kéthetente 300 mg -ot adtak 16 héten keresztül (35). A csalánkiütéses betegek esetén észlelt javulás hátterében valószínűleg az állhat, hogy az IL-4 és/vagy IL-13 szintje emelkedett a krónikus spontán urticariás betegek szérumban (36). Továbbá, ezen betegek bőrbiopsziás mintájában is emelkedett azon sejtek száma, amelyek IL-4-et expresszálnak (37).

Avdoralimab

Az avdoralimab egy humán monoklonális antitest, amely specifikusan kötődik és gátolja a C5a receptort. A készítménnyel klinikai vizsgálatok folynak a krónikus spontán urticaria mellett a COVID-19 asszociált súlyos pneumonia illetve bullosus pemphigoid esetében is (38).

Krónikus indukálható urticaria terápiás lehetőségei

A krónikus indukálható urticariák leggyakoribb formáját képező urticaria factitia kezelése során a trigger faktor kerülése és modern második generációs antihisztaminok akár négyszeresre is emelhető dózisa

mellett jó hatékonyságú a cinnarazin iprazochrom kombinációs terápia (39). Érdemes fokozatosan emelkedő dózisban beállítani a kezelést a 2x1 tablettára iprazochrom (Divascan) és a 3x1 tablettára cinnarazin (Stugeron) fenntartó dózis eléréséig. A betegek jól tolerálják ezen gyógyszereket, ritkán étvágy fokozódásról számolnak be. Antihisztamin rezisztens esetekben off label terápiaként a szakirodalomban omalizumab valamint ciklosporin esetében is vannak esetismertetések ebben a betegcsoportban. Engin és munkatársai narrow band UVB valamint PUVA kezelés hatékonyságáról számoltak be egyes terápia rezisztens betegeknél (40).

Egyéb indukálható krónikus urticaria formákban, mint a hideg, a meleg, a kolinerg vagy a késői nyomási urticaria esetén is több irodalmi leírás is olvasható omalizumab hatékonyságáról. Az anti-IgE terápia krónikus hideg urticariában szenvedő 20 betegből 15 esetében, azaz a betegek 75%-ánál vezetett komplett remisszióhoz (41,42). Hasonló eredményeket találtak késői nyomási és szoláris urticaria esetén is, itt 62-76% közötti volt a javulás mértéke, bár megjegyzendő, hogy alacsony esetszámban történtek a leírások (43-47).

Összefoglalás

A krónikus urticaria heterogén, az életminőséget jelentősen rontó, nehezen karbantartható betegség. Az antihisztaminok, a ciklosporin és az omalizumab az egyedüli elérhető kezelések, de sajnos a betegek egy része ezen készítmények használata mellett sem javul kellőképpen, így kiegészítő és jobb terápiákra van szükség. A betegség patomechanizmusának fokozatos megismerésével a közeljövőben további új terápiás lehetőségek ugrásszerű növekedése várható.

IRODALOM

- Zuberbier T., Balke M., Worm M. és mtsai.: Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol.* (2010) 35, 869-873.
- Zuberbier T., Aberer W., Asero R. és mtsai.: The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO. Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* (2014) 69, 868-887.
- Mario S., Ignatio J.A., Ilaria B. és mtsai.: The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life and management. *World Allergy Org Journal.* (2021) 14, 6.
- Giménez-Arnau A., DeMontjoye L., Aser R. és mtsai.: The pathogenesis of chronic spontaneous urticaria: The role of infiltrating cells. *Allergy Clin Immunol Pract.* (2021) 9, 2195-2208.
- Yuhki Y., Shunsuke T., Koichiro O. és mtsai.: The role of coagulation and complement factors for mast cell activation in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Cells.* (2021) 10, 1759.
- Grattan C.E., Wallington T.B., Warin R.P. és mtsai.: A serological mediators in chronic idiopathic urticaria - a clinical, immunological and histological evaluation. (1986) 114, 583-590.
- Sonali J.B., Soman A., Amanda S.: Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol.* (2019) 10, 627.
- Zuberbier T., Aberer W., Asero R. és mtsai.: The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* (2018) 73, 1393-1414.
- Guillen-Aguinaga S., Jaureguipresa I., Guillen-Grima. és mtsai.: Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: systemic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* (2016) 175, 1153-1165.
- Weber-Schoendorfer C., Schaefer C.: The safety of cetirizine during pregnancy. A prospective observational cohort study. *Reprod Toxicol.* (2008) 26, 19-23.
- Schwarz E., Nayak S., Koren G.: Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during the pregnancy: a systemic review and meta-analysis. *Drug Saf.* (2008) 31, 775-778.
- Maurer M., Rosen H., Hsieh H. és mtsai.: Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Eng J Med.* (2013) 10, 924-935.
- Zhao Z.T., Ji C.M., Yu W.J. és mtsai.: Omalizumab for treatment of CSU. *J Allerg Clin Immunol.* (2016) 137(6), 1742-1750.
- Agache I., Rocha C., Pereir A. és mtsai.: Efficacy and safety of treatment with omalizumab for chronic spontaneous urticaria: A systemic review for the EAACI Biologicals Guidelines. *Allergy.* (2021) 76, 59-70.
- Wang E., Chan K.: Chronic urticaria in children: an Update on diagnosis and treatment. *Current All Asthma.* (2020) 20, 31-38.
- Caffarelli C., Paravati F., Hachem M. és mtsai.: Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Ped.* (2019) 45(101), 2-25.
- Xolair alkalmazási előírás. [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_hu.pdf
- Marzano A.V., Genovese G., Casazza G. és mtsai.: Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) 33(5), 918-924.
- Straesser M.D., Oliver E., Palacios T. és mtsai.: Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (2018) 6, 1386-1388.
- Metz M., Vadasz Z., Kocaturk E. és mtsai.: Omalizumab updosing in chronic spontaneous urticaria: an overview of real-world evidence. *Clinical Review in Allergy Immunol.* (2020) 59, 38-45.
- Salman A., Comert E.: The real life effectiveness and safety of omalizumab updosing in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Cutan Med Surg.* (2019) 23(5), 496-500.
- Curto-Barredo L., Spertino J., Figueras-Nart I. és mtsai.: Omalizumab updosing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol.* (2019) 179, 210-212.
- Kaplan P.: Diagnosis and treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* (2020) 75, 1830-1832.
- Kessel A., Toubi E.: Cyclosporine A in severe chronic spontaneous urticaria: the portion for long-term therapy. *Allergy.* (2020) 65, 1478-1482.
- Vena G.A., Cassano N., Colombo D. és mtsai.: Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* (2006) 55, 705-709.
- Maurer M., Kaplan A., Rosén K. és mtsai.: The XTEND -CIU study: Long term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* (2018) 141(3), 1138-1139.
- Aghdam M., van der Broek F., Rijken F. és mtsai.: High-dose omalizumab use in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (2018) 8, 1426-1427.
- Vás K., Altmayer A., Mihályi L. és mtsai.: Successful treatment of autoimmune urticaria with low-dose prednisolone therapy administered for a few months: a case series of 42 patients. *Dermatology.* (2017) 233(6), 419-424.
- Maurer M., Giménez-Arnau A.M., Sussman G.: Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. *The New England J Med.* (2019) 381, 1321-1332.
- Murat T., Yilmaz I.: High-dose omalizumab versus ligelizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* (2021) 182, 461-462.

31. *Muntyanu A., Ouchene L. és mtsai.*: Ligelizumab is superior to omalizumab for chronic spontaneous urticaria. *J Cutan Med.* (2020) 24(2), 201-202.
32. *Magerl M., Terhorst D., Metz M. és mtsai.*: Benefit of mepolizumab treatment in chronic spontaneous urticaria. *J Deutsch Dermatol Ges.* (2018) 16, 477-478.
33. *Maurer M., Zuberbier T., Metz M., és mtsai.*: Benefit from reslizumab treatment in chronic spontaneous urticaria and cold urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2018) 32, 112-113.
34. *Bergman K.C., Altrichter S., Maurer M.*: Benefit of benralizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2019) online May 29.
35. *Lee J.K., Simpson S.K.*: Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (2019) 7, 1659-1661.
36. *Caproni M., Cardinali C., Giomi B. és mtsai.*: Serological detection of eotaxin, IL-4, IL-13, IFN-gamma, MIP-1alpha, TARC and IP-10 in chronic autoimmune urticaria and chronic idiopathic urticaria. *J Dermatol Sci.* (2004) 36, 57-59.
37. *Ying S., Kikuchi Y., Meng Q. és mtsai.*: TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol.* (2002) 109, 694-700.
38. *Maurer M., Khan D., Kormi D. és mtsai.*: Biologics for the use in chronic spontaneous urticaria: when and which. *Am Acad Allergy Asthma Immunol.* (2020) 11, 1067-1078.
39. *Husz S., Tóth-Kása I.*: Combined pizotiphen and cinnarizine treatment in urticaria factitia. *Hautarzt.* (1987) 62(4), 325-329.
40. *Engin B., Ozdemir M., Balevi A. és mtsai.*: Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol.* (2008) 88(3), 247-251.
41. *Chicharro P., Rodriguez P., Argila D.*: Omalizumab in the treatment of chronic inducible urticaria. *Actas Dermosifiliorg.* (2017) 108, 423-431.
42. *Metz M., Altrichter S., Ardelan E. és mtsai.*: Anti-immunglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* (2011) 154, 177-180.
42. *Brodská P., Schind P.*: Treatment of severe cold urticaria with omalizumab. *Case Rep Dermatol.* (2012) 4, 275-280.
44. *Baliu-Piqué C., Aguilera P.*: Three cases of solar urticaria successfully treated with omalizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2016) 30, 704-706.
45. *De-Dios Velazques A., Gonzales -de Arriba M. és mtsai.*: Effectiveness of omalizumab in severe solar urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* (2016) 116, 256-264.
56. *Müller S., Rafei-Shamsabadi D., Renzel S. és mtsai.*: Bullosus delayed pressure urticaria responding to omalizumab. *Acta Derm Venerol.* (2016) 96, 416-417.
47. *Bindeslev-Jensen C., Skov P.S.*: Efficacy of omlizumab in delayed pressure urticaria. *Allergy.* (2010) 65, 138-139.

Érkezett: 2021.09.06.

Közlésre elfogadva: 2021.09.12.