

ΕΠΑΝΑΚΑΘΟΡΙΖΟΝΤΑΣ ΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΥΘΟΡΜΗΤΗ ΚΝΙΔΩΣΗ

Εξελίξεις στην Αντιμετώπιση
Δερματικών Νοσημάτων

Φραγκίσκη Τσάτσου
Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος
Επιστημονική Συνεργάτης
Β' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική ΑΠΘ
Γ. Ν. «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης

13-15 Οκτωβρίου 2017
Φθινοπωρινό Επιστημονικό Συμπόσιο ΕΠ.Ε.Μ.Υ 2017
Πορταριά Πηλίου



Start

Σύγκρουση Συμφερόντων: Καμία

Κνίδωση

Ορισμός - Ταξινόμηση

- Νόσος που χαρακτηρίζεται από αιφνίδια εμφάνιση πομφών, αγγειοοιδήματος ή αμφοτέρων
- Έχει καθιερωθεί η ταξινόμηση της κνίδωσης με βάση τη διάρκεια των συμπτωμάτων και την παρουσία ή την απουσία γνωστών εκλυτικών παραγόντων^{1,2}
 - Κνίδωση που διαρκεί **λιγότερο από 6 εβδομάδες** περιγράφεται ως «**Οξεία Κνίδωση**»
 - Κνίδωση που διαρκεί για **6 ή περισσότερες εβδομάδες** περιγράφεται ως «**Χρόνια Κνίδωση**» (CU)
 - Χρόνια Κνίδωση που **επάγεται από φυσικά αίτια** ταξινομείται ως «**Χρόνια Επαγόμενη Κνίδωση**» (CINDU)
 - Χρόνια Κνίδωση που εμφανίζεται **αυθόρμητα** με απουσία εξωτερικών φυσικών ερεθισμάτων, ορίζεται ως «**Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση**» (Chronic Spontaneous Urticaria, CSU)

1. Zuberbier T, et al. Allergy 2009 Oct;64(10):1417–26

2. Zuberbier T, et al. Allergy 2014;69(7):868–87



Χρόνια αυθόρμητη κνίδωση - Ορισμός

Νόσος που χαρακτηρίζεται από την αυθόρμητη εμφάνιση πομφών, αγγειοοιδήματος ή αμφοτέρων επί ≥ 6 εβδομάδες, και οφείλεται σε γνωστά ή μη αίτια

Chronic spontaneous Urticaria, CSU

Zuberbier et al. Allergy. 2014 Jul;69(7):868-87



ΧΡΟΝΙΑ ΚΝΙΔΩΣΗ - ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Χρόνια Κνίδωση (ΧΚ)

Αιφνίδια εμφάνιση πομφών, αγγειοοιδήματος ή και των 2 επι ≥ 6 εβδ.

Χρόνια αυθόρμητη κνίδωση (ΧΑΚ)

Αυθόρμητη εμφάνιση συμπτωμάτων (απουσία εξωτερικών φυσικών ερεθισμάτων)

Άγνωστης αιτιολογίας

Γνωστής αιτιολογίας
(αυτοανοσία, λοίμωξη κ.ά.)

Χρόνια επαγόμενη κνίδωση

Τα συμπτώματα επάγονται από εξωτερικό ερέθισμα, φυσικό ή μη

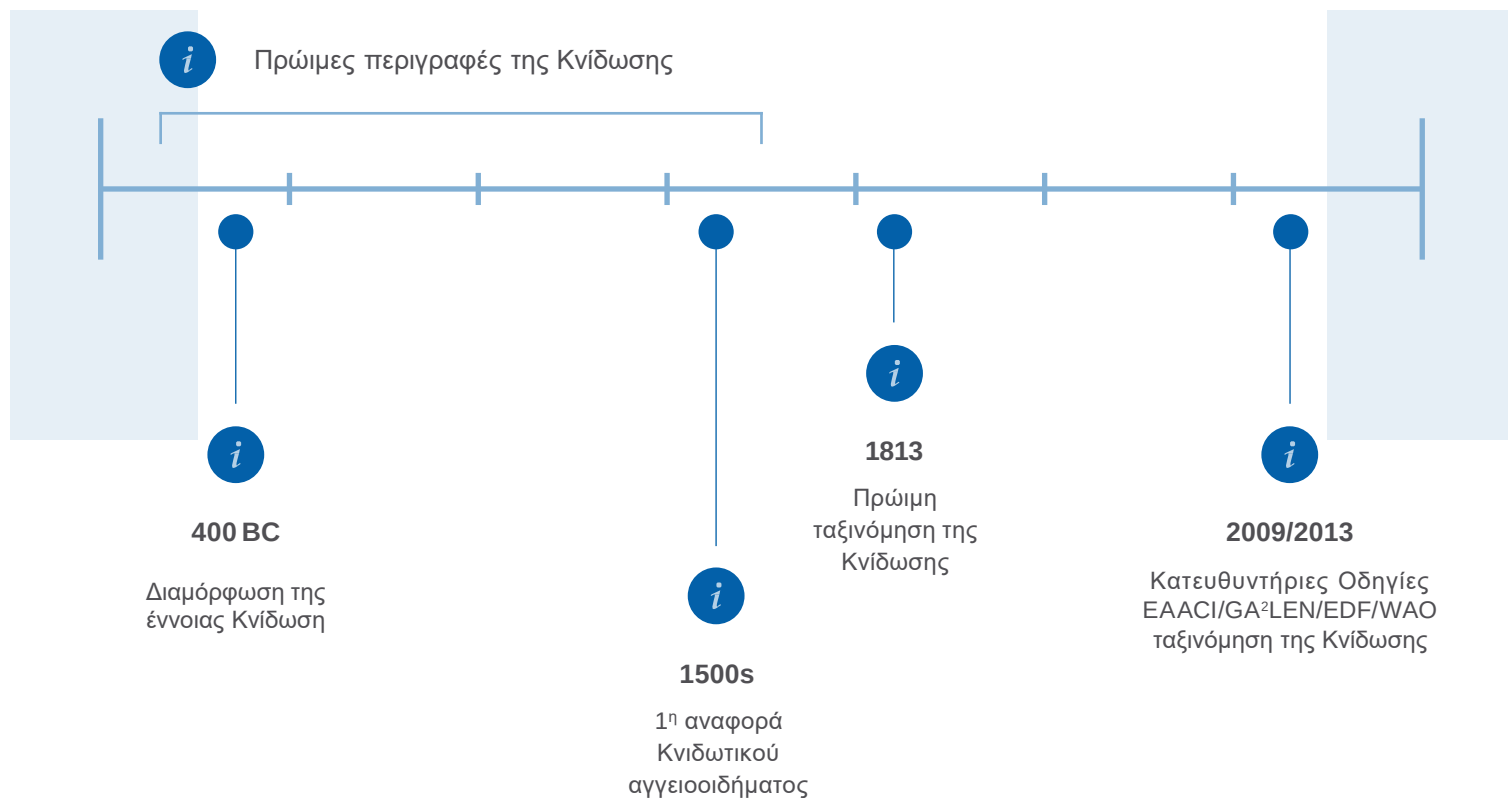
Φυσικά αίτια

- Εκ ψύχους
- Εκ πίεσεως
- Εκ θερμότητας
- Εκ φωτός
- Συμπτωματικός δερμογραφισμός (urticaria facticia)
- Εκ δονήσεως

Άλλα

- Υδατογενής
- Χολινεργική
- Εξ' επαφής
- Από άσκηση

Από τις πρώτες αναφορές στην Κνίδωση μέχρι την ταξινόμηση βάση των κατευθυντήριων οδηγιών 2009/2013 ΕΑΑCΙ/GA²LEN/EDF/WAO



ΕΑΑCΙ: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; GA(2) LEN: Global Allergy and Asthma European Network; EDF: ; European Dermatology Forum; WAO: World Allergy Organization (WAO)

1. Juhlin L, The History of Urticaria and Angioedema. ESHDV Special Annual Lecture 2000. Available at: <http://www.bium.univ-paris5.fr/sfhd/ecrits/urtic.htm>, 2. Czarnetzki BM. Int J Dermatol 1989 Jan-Feb;28(1):52-7, 3. Humphreys F. Int J Dermatol 1997 Oct;36(10):793-6, 4. Czarnetzki BM. Int J Dermatol 1989 Jan-Feb;28(1):52-7, 5. Humphreys F. Int J Dermatol 1997 Oct;36(10):793-6, 6. Humphreys F. Int J Dermatol 1997 Oct;36(10):793-6, 7. Juhlin L. The History of Urticaria and Angioedema. ESHDV Special Annual Lecture 2000. Available at: <http://www.bium.univ-paris5.fr/sfhd/ecrits/urtic.htm>, 8. Zuberbier T, et al. Allergy 2009 Oct;64(10):1417-26, 9. Zuberbier T, et al. Allergy 2014;69(7):868-87



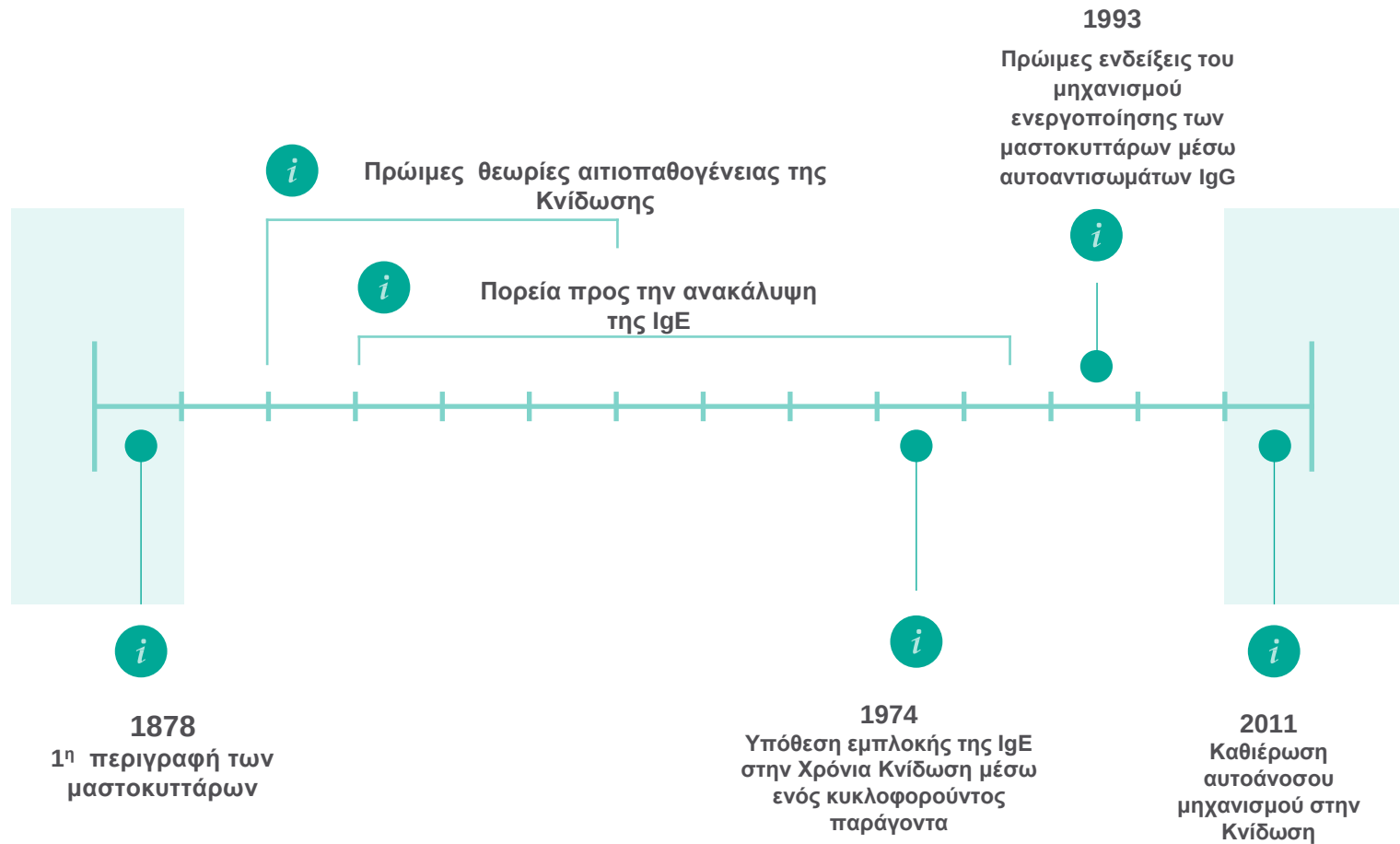
400 π.Χ.: Προέλευση του όρου «Κνίδωση»

- Στις πρώτες γραφές του Ιπποκράτη περιγράφηκαν ομοιότητες ανάμεσα σε κνίδωση, αντίδραση στην επαφή με τσουκνίδες και σε νύγματα από έντομα
- Η συσχέτιση της κνίδωσης με την **τσουκνίδα** (*Urtica urens*) χάρισε στην πάθηση την ονομασία της (*Urticaria*)^{1,2}



1. Czarnetzki BM. Int J Dermatol 1989 Jan-Feb;28(1):52–7
2. Humphreys F. Int J Dermatol 1997 Oct;36(10):793–6

Από τις πρώιμες θεωρίες αιτιοπαθογένειας της Κνίδωσης σε σχέση με την IgE στις σημερινές γνώσεις παθοφυσιολογίας



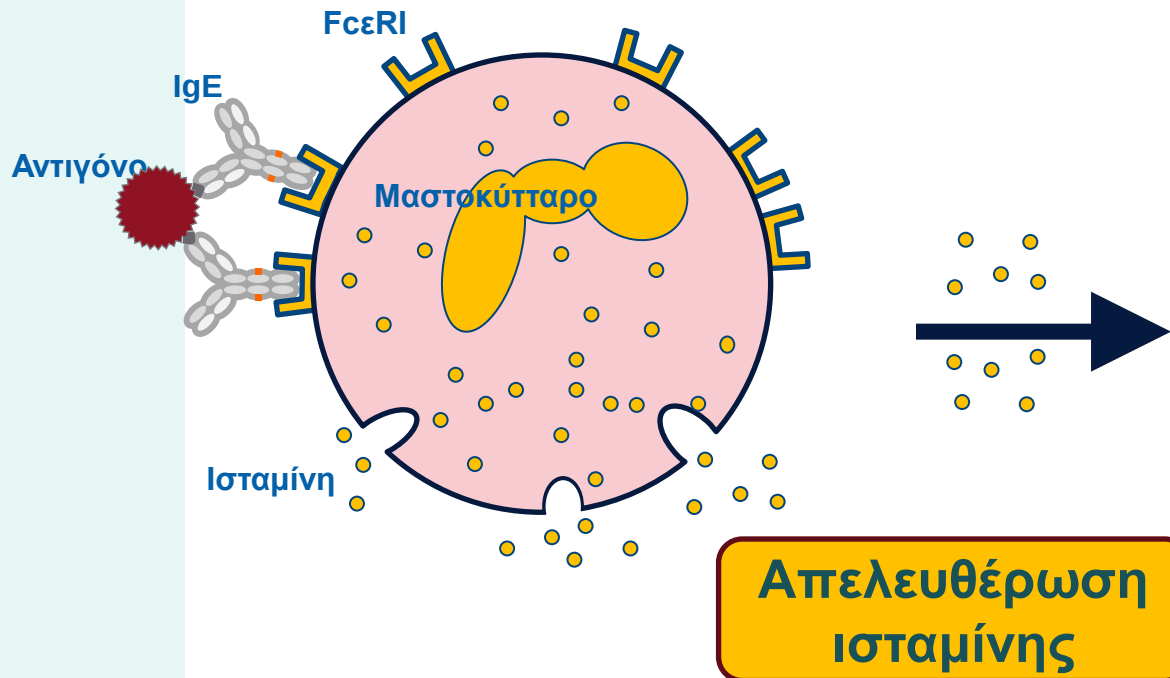
1. Ehrlich, P. Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung [Contribution to the theory and practice of histological dyes] (Dissertation) (in German). 1878. Leipzig University, 2.Black AK. Keio J Med 1997 Mar;46(1):37–9, 3.Beaven MA. Eur J Immunol 2009 Jan;39(1):11–25, 4.Burgess N. BMJ. 1939;662–5, 5.Mackay H. Can Med Assoc J 1919;603–5, 6.Coca AF. Arch Path Lab Med 1926;1;96–118, 7.Langdon-Brown W. Practitioner 932;129:641, 8.Barber HW & Oriel GH. Lancet 1928;2;1009;1064, 9.Stokes JH & Pilsbury DM. Arch Derm Syph 1930;22:962, 10. Greaves MW, Plummer VM, McLaughlan P, Stanworth DR. Clin Allergy 1974;4:265–71, 11. Hide M, et al. N Engl J Med 1993 Jun 3;328(22):1599–604, 12. Altrichter S, et al. PLoS One 2011 Apr 12;6(4):e14794



2011: Μηχανισμός της Χρόνιας Αυθόρμητης Κνίδωσης

Η διασταυρούμενη σύνδεση της IgE που δεσμεύεται στους υποδοχείς IgE στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων, βασεοφίλων, δενδριτικών κυττάρων απελευθερώνει ισταμίνη και άλλους φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές προκαλώντας συμπτώματα ΧΑΚ

Συμπτώματα χρόνιας αυθόρμητης κνίδωσης



Απελευθέρωση ισταμίνης

Πομφοί

Κνησμός

Ερύθημα

Αγγειοοίδημα

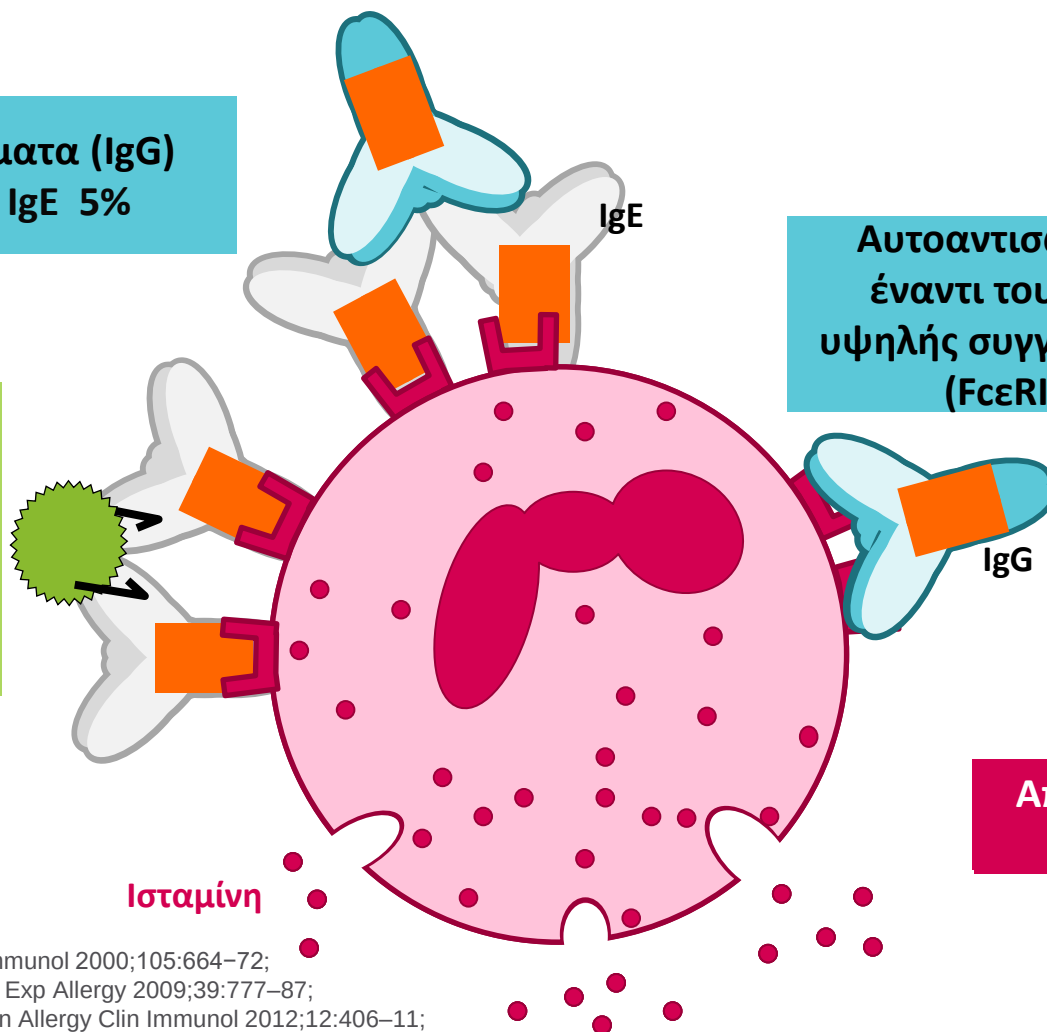
2011: Μηχανισμός της Χρόνιας Αυθόρμητης Κνίδωσης

Ανοσολογικοί και μη ανοσολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην αποκοκκίωση του μαστοκυττάρου, βασεοφίλου, δενδριτικού κυττάρου

**Αυτοαντισώματα (IgG)
έναντι της IgE 5%**

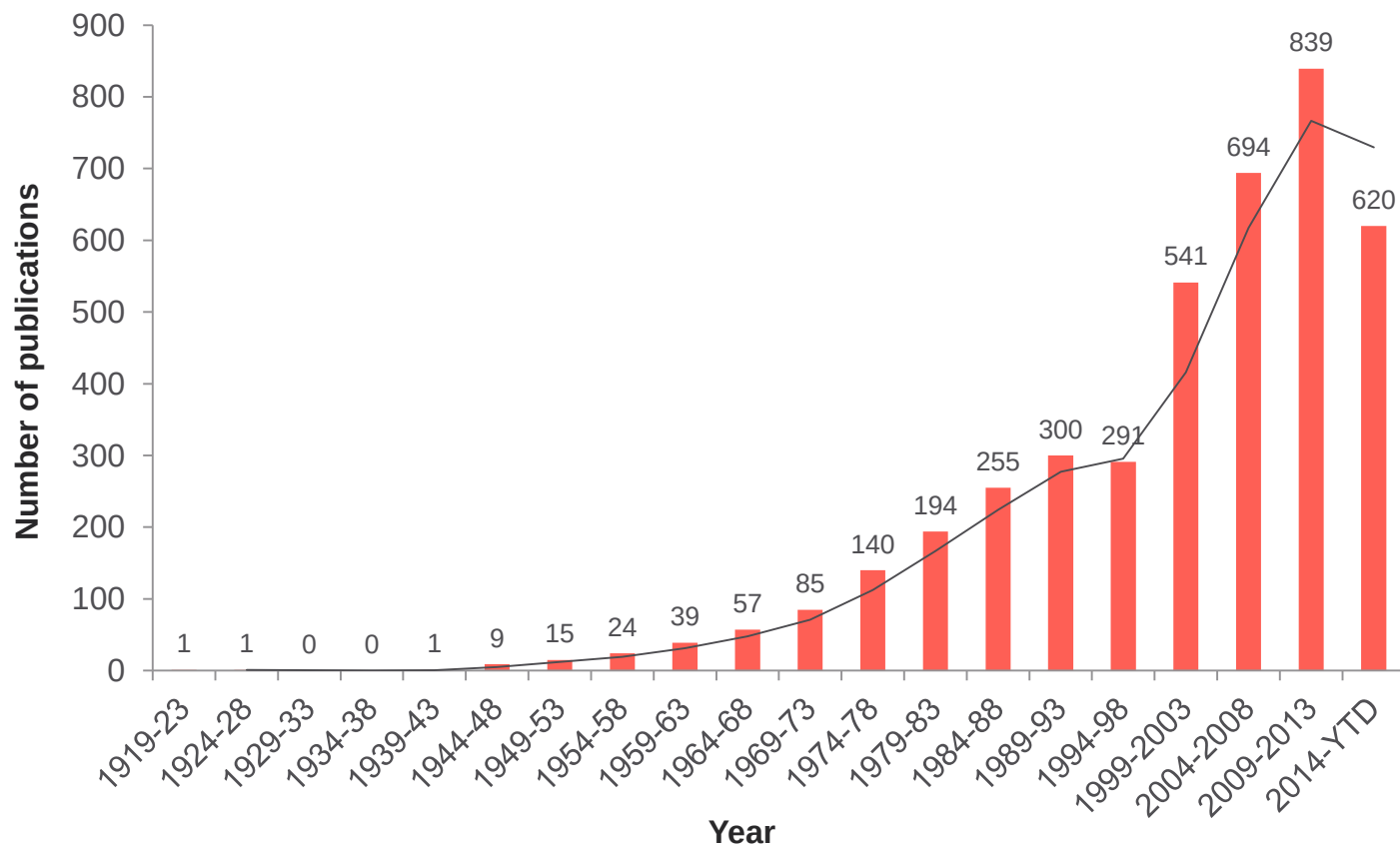
**Αυτοαντιδραστικά
IgE αυτοαντισώματα έναντι
αυτοαντιγόνου (π.χ.
Θυρεουπεροξειδάσης,
IgE-anti-TPO)**

**Αυτοαντισώματα (IgG)
έναντι του υποδοχέα
υψηλής συγγένειας της IgE
(FcεRIα) 35%**



**Απελευθέρωση
ισταμίνης**

Δημοσιεύσεις στην Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση από το 1919



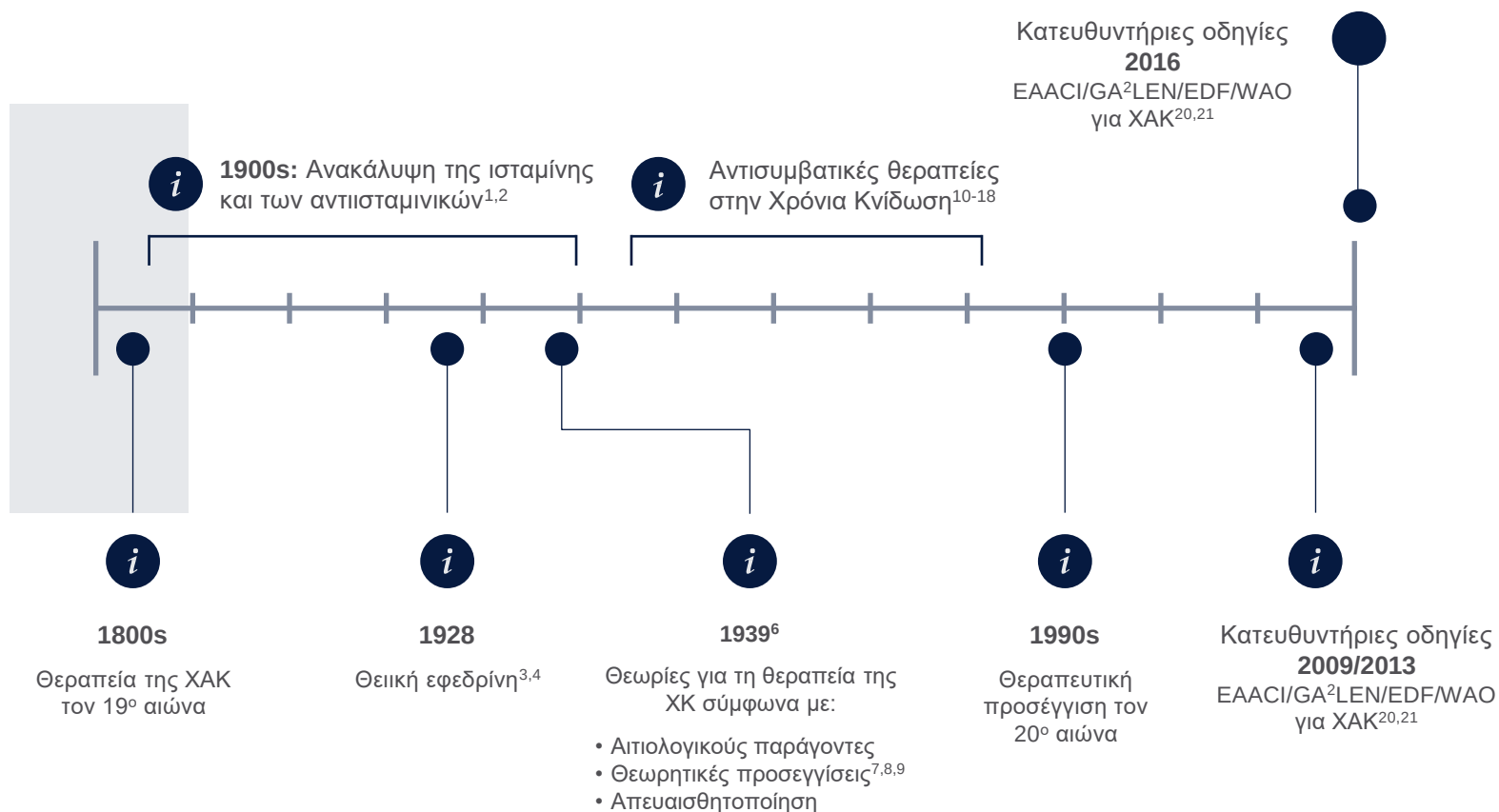
Χρονολογία πρώτης δημοσίευσης:

1919

Συνολικός αριθμός δημοσιεύσεων
για τη Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση
έως 2016:

4,106

Από τη συμπτωματική θεραπεία στο διαγνωστικό και θεραπευτικό αλγόριθμο 2009/2013/2016 ΕΑΑCΙ/GA²LEN/EDF/WAO



1.Czarnetzki BM. Int J Dermatol 1989 Jan-Feb;28(1):52-7, 2.Lieberman P. Ann Allergy Asthma Immunol 2011 Feb;106 (2 Suppl):S2-5, 3.Scholtz M. Medicine Today 1928;239, 4.Kestien B. Arch Dermat & Syph 1927;189, 5. Burgess N. BMJ 1939;662-5, 6.Barber HW & Oriel GH. Lancet 1928;2:1009,1064, 7.Pagniez P & Vallery-Radot P. Presse Méd 1916;24:529, 8.Urbach E & Fasel B. Arch Derm Syph, Vienna 1931;164:133, 9.Burgess N. Brit J Derm Syph 1932;44:124, Ibid 1933;45:333, 10.Scholtz M. Medicine Today 1928;239, 11.Arnold HL. Arch Derm Syphilol 1946;54:71, 12.Cohen VL. Ann Allergy 1951;9(2):173-83, 13.Kohler V. Med Monatsschr 1951;5(8):542-6, 14.Meyer-de-Schmid JJ & Neuman A. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 1952;59(3):286-7, 15.Thiel E. Dermatol Wochenschr 1955;132(50):1305-10, 16.Gregersen O & Barnard RD. NY State J Med 1956;56(10):1659-61, 17. Kennes B, De Maubeuge J, Delespesse G. Clin Allergy 1977;7(1):35-9, 18.Commens CA & Greaves MW. Br J Dermatol 1978;99:675-9, 19.Chodirker WB, Bauman W, Komar RR. Clin Allergy 1979;9(2):201-10, 20. Adapted from Zuberbier T, et al. Allergy 2009;64(10):1427-43, 21.Zuberbier T, et al. Allergy 2014;69(7):868-87

Αναθεωρήσεις στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για ορισμό, ταξινόμηση, διάγνωση και θεραπεία της κνίδωσης EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO

- Βασίστηκαν σε συστηματική ανασκόπηση βιβλιογραφίας και ομοφωνία ειδικών
- Συμμετείχαν **40 εθνικές και διεθνείς εταιρείες** και ειδικοί ιατροί από **25 χώρες**



Το εγχείρημα συντονίστηκε και καθοδηγήθηκε από τις κάτωθι επιστημονικές εταιρείες:

- **EAACI:** European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Dermatology Section, Ευρωπαϊκή Ακαδημία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας
- **GA²LEN:** Global Allergy and Asthma European Network, Ευρωπαϊκό Δίκτυο για την Αλλεργία και το Άσθμα
- **EDF:** European Dermatology Forum, Ευρωπαϊκό Φόρουμ Δερματολογίας
- **WAO:** World Allergy Organization, Παγκόσμιος οργανισμός Αλλεργίας

Διάγνωση της ΧΑΚ - Κατευθυντήριες οδηγίες 2013 EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO



Διάγνωση της ΧΑΚ - Κατευθυντήριες οδηγίες 2013 ΕΑΑΚΙ/GA(2)LEN/EDF/WAO

1^ο βήμα

Λήψη εκτενούς ιστορικού

- Διάρκεια νόσου
- Συμπτώματα
- Εκλυτικοί παράγοντες
- Οικογενειακό/ ατομικό ιστορικό
- Επίπτωση στην καθημερινότητα
- Προηγούμενες εξετάσεις ή/ και θεραπείες

Διάγνωση ΧΑΚ βάσει EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2013

Λήψη εκτενούς ιστορικού

Διάρκεια νόσου

- Πότε πρωτοεμφανίστηκε το εξάνθημα;
- Πόσο συχνά εμφανίζονται οι πομφοί και ποια η διάρκειά τους;
- Πώς μεταβάλλεται η νόσος κατά τη διάρκεια του 24ώρου;
- Συσχετίζεται η εμφάνιση των συμπτωμάτων με τις διακοπές, ταξίδια στο εξωτερικό;

Συμπτώματα

- Ποιο το σχήμα, το μέγεθος και η κατανομή των πομφών;
- Συνυπάρχει αγγειοοίδημα;
- Οι βλάβες προκαλούν κνησμό, πόνο;

Εκλυτικοί παράγοντες

- Είναι δυνατόν να προκληθούν οι βλάβες από φυσικά/εξωτερικά αίτια, ή μετά από άσκηση;
- Συσχετίζεται με τη λήψη κάποιας τροφής;

Διάγνωση ΧΑΚ βάσει EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2013

Ατομικό/ Οικογενειακό Ιστορικό

- Υπάρχει οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό κνίδωσης, ατοπίας;
- Υπάρχει ιστορικό αλλεργίας, λοίμωξης, συστηματικού νοσήματος ή άλλου πιθανού αιτίου;
- Υπάρχει ιστορικό τοποθέτησης εμφυτεύματος χειρουργικά ή συμβαμάτων κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης (π.χ μετά από τοπική αναισθησία);
- Υπάρχουν προβλήματα με το γαστρεντερικό;
- Λαμβάνει ο ασθενής φαρμακευτικά σκευάσματα (ΜΣΑΦ, ενέσεις, εμβόλια, ορμόνες, καθαρτικά, υπόθετα, οφθαλμικές ή ωτικές σταγόνες, εναλλακτικές θεραπείες);
- Συσχετίζεται με ψυχοσωματικές ή ψυχιατρικές νόσους;
- Συσχετίζεται με την έμμηνο ρύση;
- Συσχετίζεται με το κάπνισμα;
- Ποιο το είδος της εργασίας ή/και των χόμπι;
- Συσχετίζεται με το στρες;

Διάγνωση βάσει EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2013

Επίπτωση στην Καθημερινότητα

- Ποια η επίπτωση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς και ποια η συναισθηματική επίδραση της νόσου στον ασθενή;

Προηγούμενες Εξετάσεις ή/και Θεραπείες

- Ποιες είναι οι προηγούμενες θεραπείες που έχει λάβει ο ασθενής και ποια η ανταπόκριση σε αυτές;
- Ποιες είναι οι προηγούμενες διαγνωστικές εξετάσεις που έχει κάνει ο ασθενής και ποια τα αποτελέσματα

1^ο

βήμα

Διάγνωση ΧΑΚ βάσει EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2013

2^ο βήμα

Φυσική εξέταση

- Γενική κλινική εξέταση (βάρος, ύψος, έλεγχος συστημάτων)
- Ειδική εξέταση (επισκόπηση και αναγνώριση βλαβών)

Διάγνωση ΧΑΚ βάσει EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2013

3^ο βήμα

Διαγνωστικός έλεγχος

Should extended diagnostic measures be performed in chronic spontaneous urticaria?

We recommend for only limited extended diagnostic measures in chronic spontaneous urticaria based on patient history (strong recommendation/clinical consensus).

Chronic spontaneous urticaria

Differential blood count.
ESR or CRP
Omission of suspected drugs (e.g., NSAID)

Διαγνωστικός έλεγχος

- **Οξεία κνίδωση:** να μην πραγματοποιείται διαγνωστικός έλεγχος ρουτίνας

- **Χρόνια αυθόρμητη κνίδωση:**
 - Περιορισμένος διαγνωστικός έλεγχος ρουτίνας
 - Περιορισμένος εξειδικευμένος έλεγχος σύμφωνα με ιστορικό

Έλεγχος ρουτίνας

Γενική αίματος

ΤΚΕ ή CRP

Έλεγχος φαρμάκων που σχετίζονται με κνίδωση (ασπιρίνη, ΜΣΑΦ, α-MEA)

Εξειδικευμένος έλεγχος για:

Λοιμώξεις, Ιώσεις, Παρασιτώσεις
(Ενδείξεις από εργαστηριακό έλεγχο)

Τύπου I αλλεργία
(ολική IgE, RAST)

Λειτουργικά αυτοαντισώματα
(Έλεγχος για ειδικά αυτοαντισώματα, anti-FcεRI, anti-IgE)

Θυροειδοπάθειες
(T3,T4,TSH, θυροειδικά αυτοαντισώματα)

Φυσικές κνιδώσεις
(Τεστ πρόκλησης)

Κνιδώσεις από τροφές & ψευδοαλλεργιογόνα (?)
(δίαιτα, prick test, oral provocation test)

Μαστοκυττάρωση
(Τρυπτάση)

Αυτοάνοση κνίδωση
(Θετικό τεστ αυτόλογου ορού)

Κνιδωτική αγγειίτιδα
(Βιοψία δέρματος, C3,C4)

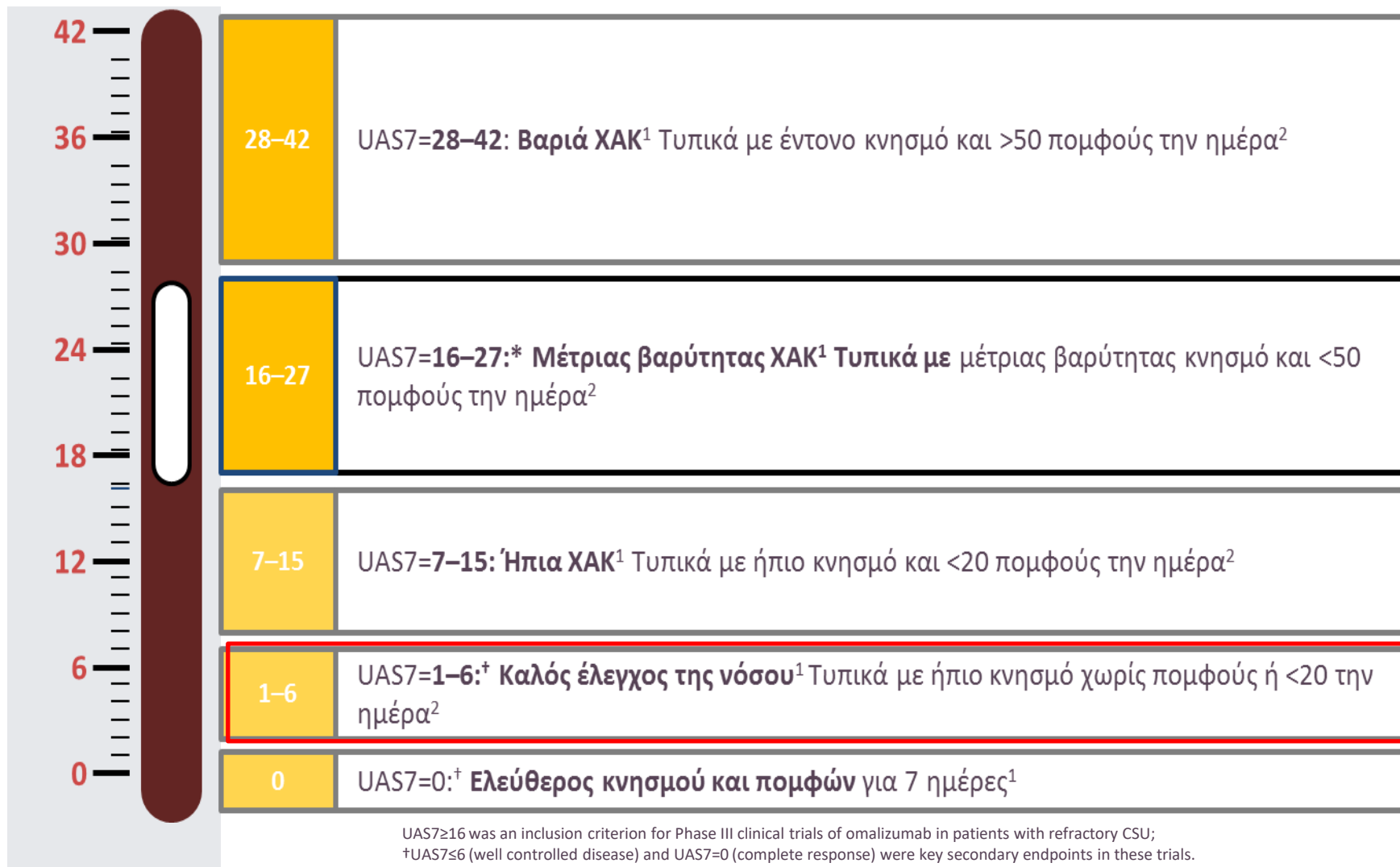
Αγγειοιδήματα
(ιστορικό, φάρμακα, C3,C4,C1-INH)



Εβδομαδιαίο σκορ ενεργότητας κνίδωσης (UAS7, Urticaria Activity Score 7)

Εβδομάδα Από Έως	Πόσοι πομφοί έχουν εμφανιστεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων 24 ωρών;				Πόσο έντονος ήταν ο κνησμός κατά τη διάρκεια των τελευταίων 24 ωρών;			
	Κανένας	Ήπιοι (<20 πομφοί / 24 ώρες)	Μέτριοι (20-50 πομφοί / 24 ώρες)	Έντονοι (>50 πομφοί / 24 ώρες)	Ανύπαρκτος	Ήπιος (υπαρκτός αλλά όχι εκνευριστικός ή ενοχλητικός)	Μέτριος (ενοχλητικός αλλά χωρίς να παρεμβαίνει στις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες ή τον ύπνο)	Έντονος (έντονος κνησμός, που είναι επαρκώς ενοχλητικός ώστε να παρεμβαίνει στις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες ή τον ύπνο)
	(0)	(1)	(2)	(3)	(0)	(1)	(2)	(3)
Ημέρα 1								
Ημέρα 2								
Ημέρα 3								
Ημέρα 4								
Ημέρα 5								
Ημέρα 6								
Ημέρα 7								
Συνολική βαθμολογία μίας εβδομάδας								

Κατηγοριοποίηση ενεργότητας ΧΑΚ σύμφωνα με το UAS7



UAS7≥16 was an inclusion criterion for Phase III clinical trials of omalizumab in patients with refractory CSU;

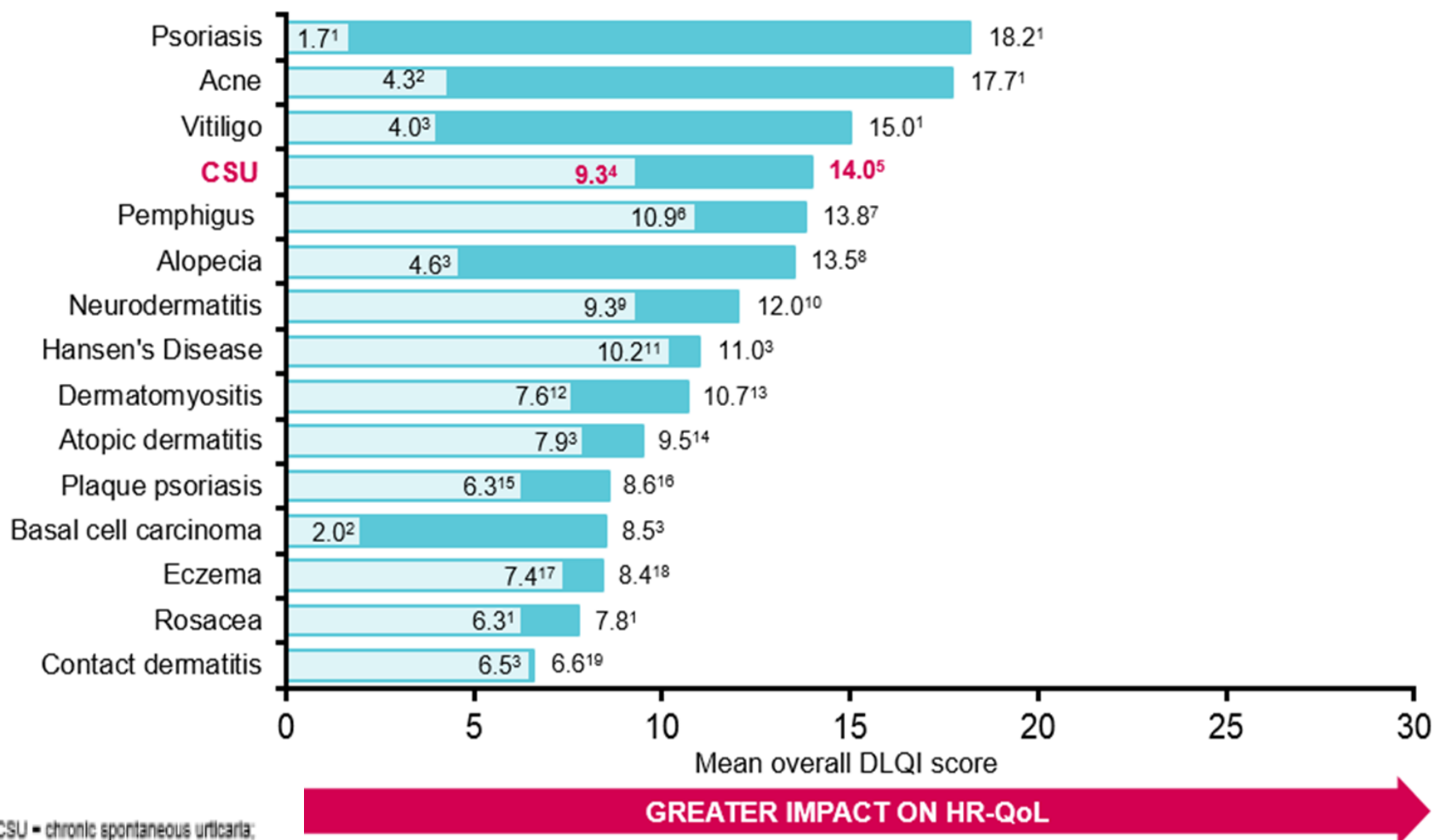
†UAS7≤6 (well controlled disease) and UAS7=0 (complete response) were key secondary endpoints in these trials.

CSU = chronic spontaneous urticaria; UAS7 = weekly Urticaria Activity Score.

1. Stull D, et al. EAACI 2014; 2. Zuberbier T, et al. Allergy 2014;69:868-87.



Επίδραση της ΧΑΚ στην Ποιότητα Ζωής των ασθενών (DLQI) σε σχέση με άλλες χρόνιες δερματικές παθήσεις



CSU = chronic spontaneous urticaria;
DLQI = Dermatology Life Quality Index;
HR-QoL = health-related quality of life.

Adapted from: 1. Lewis & Finlay. J Invest Dermatol Symp Proc 2004; 2. Finlay & Khan. Clin Exp Dermatol 1994; 3. Silveiras et al. Rev Assoc Med Bras 2011; 4. Shikier et al. Health Qual Life Outcomes 2005; 5. Q4881g CSR; 6. Ghodsi et al. J Dermatol 2012; 7. Arbabi et al. Indian J Dermatol 2011; 8. Al-Mutairi & Eldin. Ind J Dermatol Venereol Leprol 2011; 9. An et al. Int J Med Sci 2013; 10. Emertcan et al. J Androl 2011; 11. Budel et al. An Bras Dermatol 2011; 12. Goreschi et al. J Am Acad Dermatol 2011; 13. Hundley et al. J Am Acad Dermatol 2006; 14. Baron et al. Br J Dermatol 2006; 15. Jacobi et al. Int J Dermatol 2013; 16. Augustin et al. Dermatology 2008; 17. Wallenhammer et al JIC 2004; 18. Yu et al Ann Dermatol 2012; 19. Hutchings et al Contact Derm 2001.

Θεραπευτικός στόχος βάσει EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2013

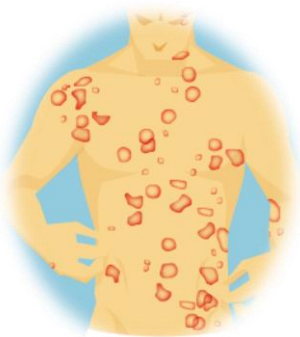
Should treatment aim at complete symptom control in urticaria?

We recommend aiming for complete symptom control in urticaria as safely as possible (strong recommendation/clinical consensus following the WHO constitution in conformity with the Charter of the United Nations).

Ως θεραπευτικός στόχος συστήνεται ο **πλήρης έλεγχος των συμπτωμάτων** με τη **μεγαλύτερη δυνατή ασφάλεια**.

Ποιοί οι θεραπευτικοί στόχοι στη ΧΑΚ;

Κνησμός



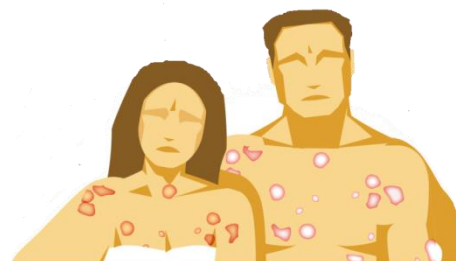
Πομφοί



Αγγειοοίδημα



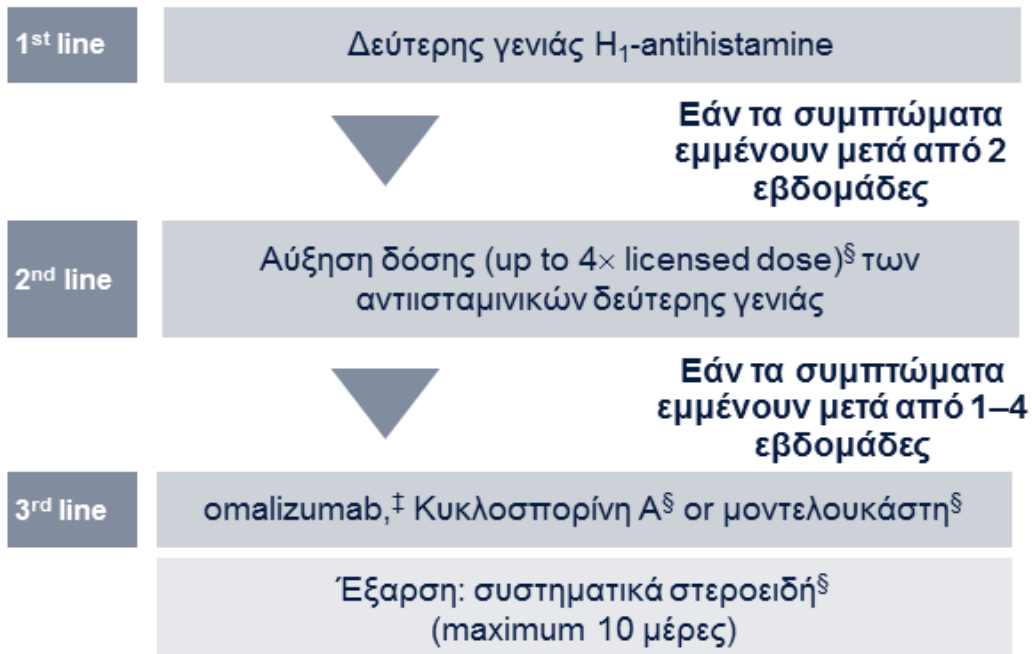
Ποιότητα ζωής



ΕΑΑCΙ/GA²LEN/EDF/WAO Κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της ΧΑΚ 2013

Updated (2013) guidelines²

Position omalizumab as a 3rd line treatment option



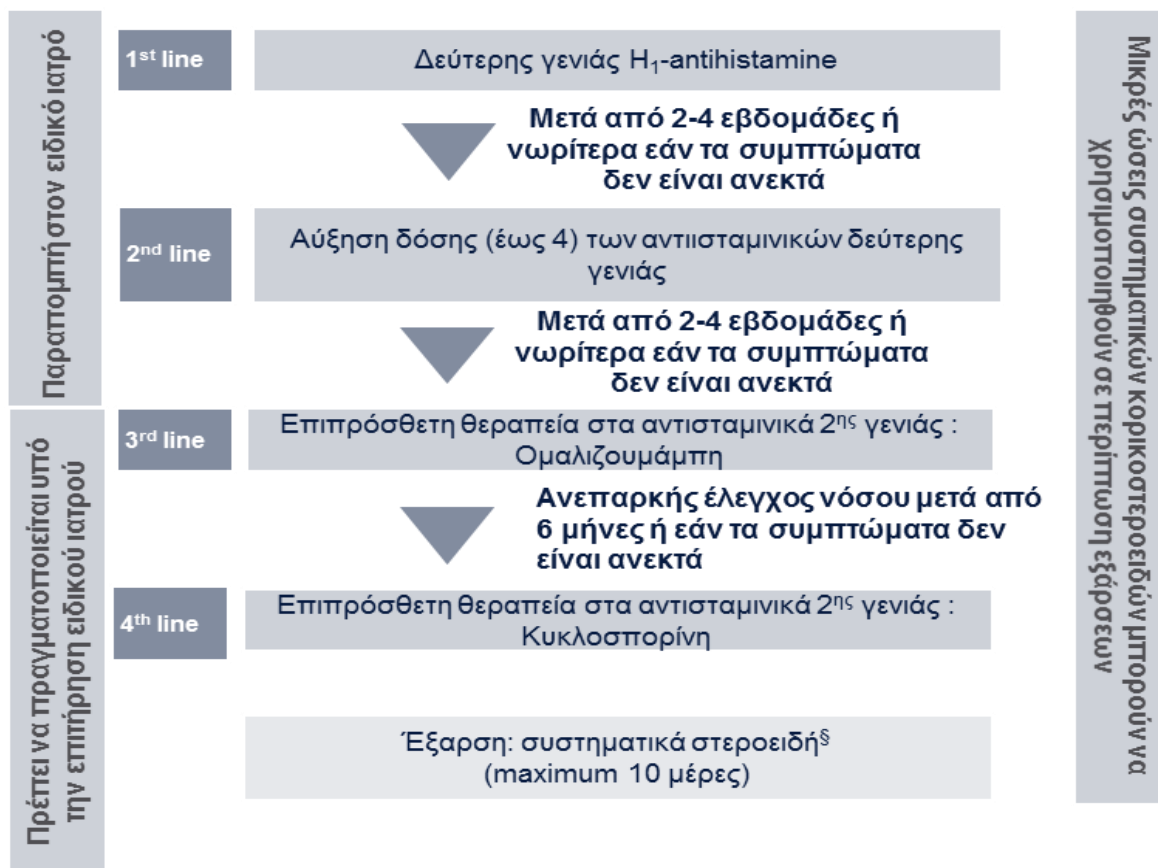
‡

ΧΑΚ - ΕΑΑCΙ/GA2LEN/EDF/WAO Κατευθυντήριες οδηγίες 2016: Αναθεώρηση και Επικαιροποίηση

Updated (2016) guidelines

*Position omalizumab as a
3rd line treatment option*

- 50% ασθενών ανθεκτικοί σε θεραπεία 1^{ης} γραμμής
- 30% ασθενών ανθεκτικοί σε θεραπεία 2^{ης} γραμμής



ΧΑΚ - ΕΑΑCΙ/GA2LEN/EDF/WAO Κατευθυντήριες οδηγίες 2016: Αναθεώρηση και Επικαιροποίηση

Updated (2013) guidelines²

*Position omalizumab as a
3rd line treatment option*

Updated (2016) guidelines²

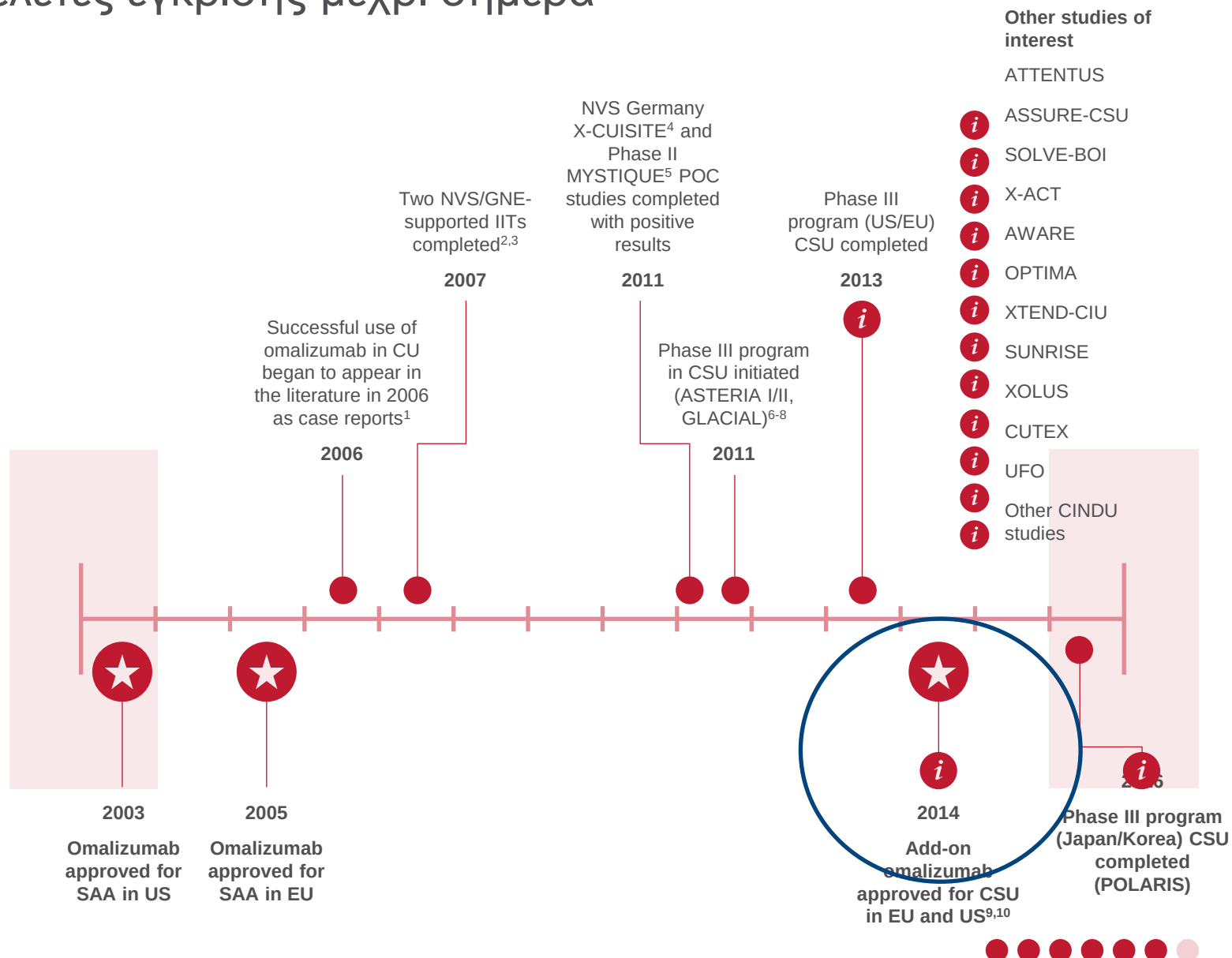
*Position omalizumab as a
3rd line treatment option*

Αλλαγές στην αναθεώρηση του 2016 συμπεριλαμβάνουν:

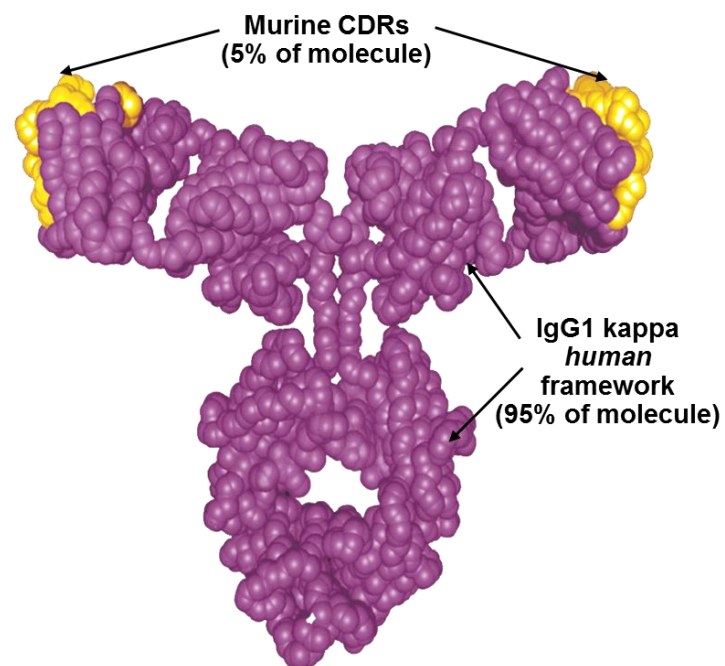
- **Μείωση χρονικού διαστήματος από μία θεραπευτική επιλογή σε άλλη**
- **Ομαλιζουμάμπη ως μοναδική επιλογή επιπρόσθετης θεραπείας 3^{ης} γραμμής**
- **Κυκλοσπορίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία 4^{ης} γραμμής πλέον, επί αποτυχίας ομαλιζουμάμπης**
- **Παραπομπή στον ειδικό**

Η ομαλιζουμάμπη στη Χρόνια Αυθόρμητη Κνίδωση:

από τις μελέτες έγκρισης μέχρι σήμερα

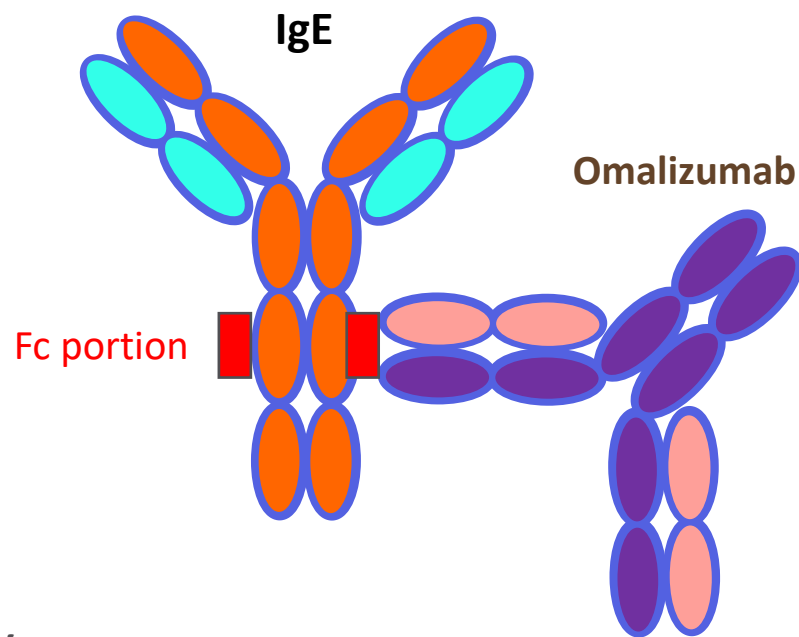


Το Omalizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα



Πώς δρα το Omalizumab;

- 1 Προσδένεται και δεσμεύει την ελεύθερη IgE, αποτρέποντας τη δέσμευσή της στον εκλεκτικό υποδοχέα της (FcεRI) στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων, βασεοφίλων και δενδριτικών κυττάρων.
- 2 Καταστέλλει την έκφραση του υποδοχέα FcεRI στα κύτταρα αυτά



Ένδειξη και δοσολογία Omalizumab στη ΧΑΚ

Το Omalizumab ενδείκνυται ως επιπρόσθετη θεραπεία στη χρόνια αυθόρμητη κνίδωση σε ενήλικες και έφηβους ≥ 12 ετών, όταν η νόσος είναι ανθεκτική στην H1 αντιισταμινική θεραπεία.

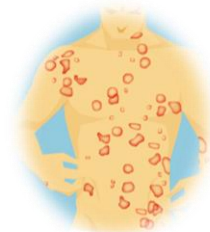
Η συνιστώμενη δόση είναι 300mg (2x150mg) υποδορίως κάθε 4 εβδομάδες.

Τρόπος χορήγησης/διάθεσης του Omalizumab

- Δεν απαιτείται μέτρηση IgE
- Δεν απαιτείται μέτρηση σωματικού βάρους
- Δεν απαιτείται κάποια επιπλέον εξέταση πέραν των απαραίτητων για τη διάγνωση της ΧΑΚ
- **Για τη ΧΑΚ:**
2 σύριγγες των 150mg υποδορίως ανά 4 εβδομάδες
- Απαιτείται γνωμάτευση από νοσοκομείο
- Ανήκει στη λίστα φαρμάκων 3816:
0% συμμετοχή του ασθενούς
Διανομή από τα φαρμακεία του ΕΟΠΥΥ

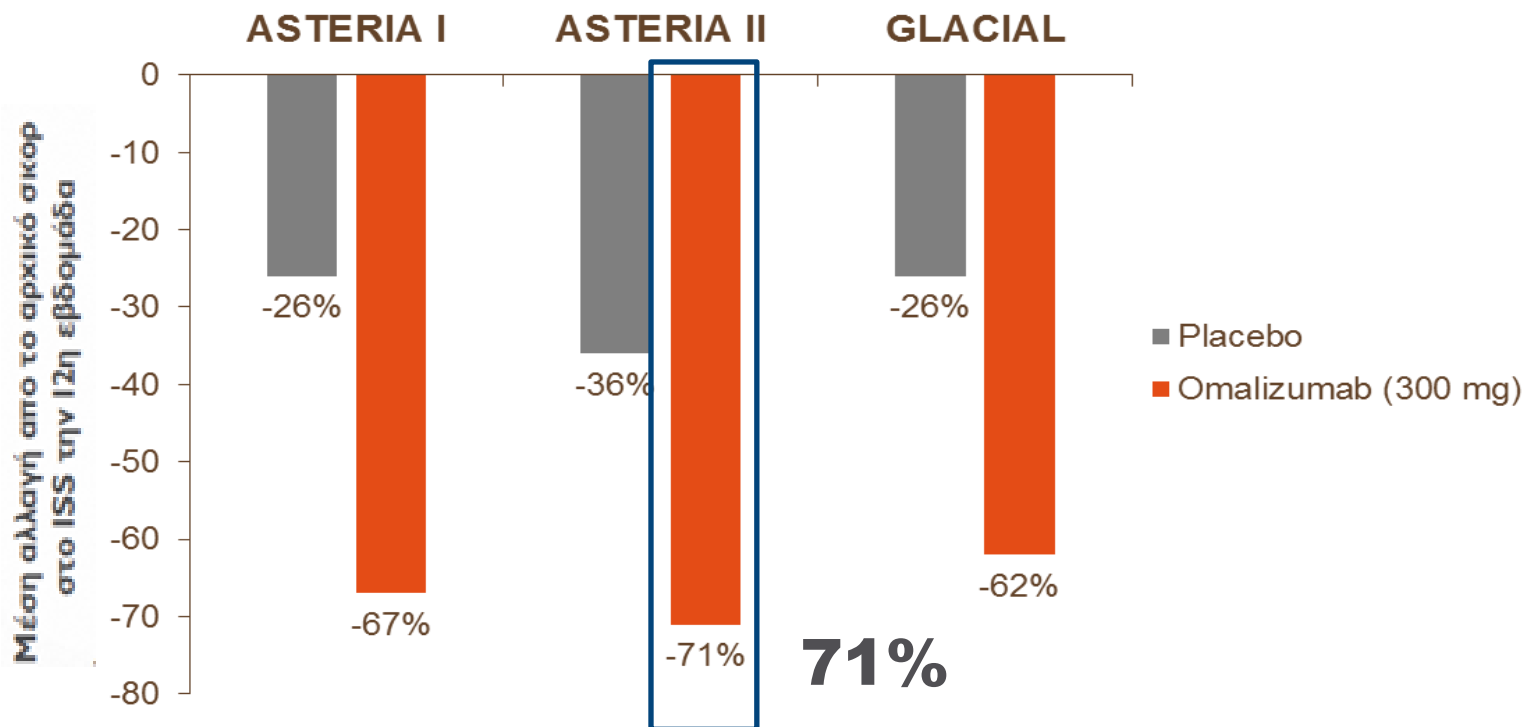


Omalizumab – Μελέτες έγκρισης



71% μείωση του κνησμού

Μείωση του εβδομαδιαίου σκορ κνησμού, ISS, την εβδομάδα 12
κλινική μελέτη¹⁻⁶



ISS, Itch Severity Score

1. Saini SS, et al. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1)67–75; 2. Rosen K, et al. Presented at EAACI-WAO, 2013; Milan, Italy. Abstract 642; 3. Maurer M, et al. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924–35; 4. Kaplan A, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):101–9; 5. Data on file. Novartis Pharmaceuticals Corporation; 6. Saini SS, et al. Presented at AAAI, 2013; San Antonio, TX, USA. Abstract 54.

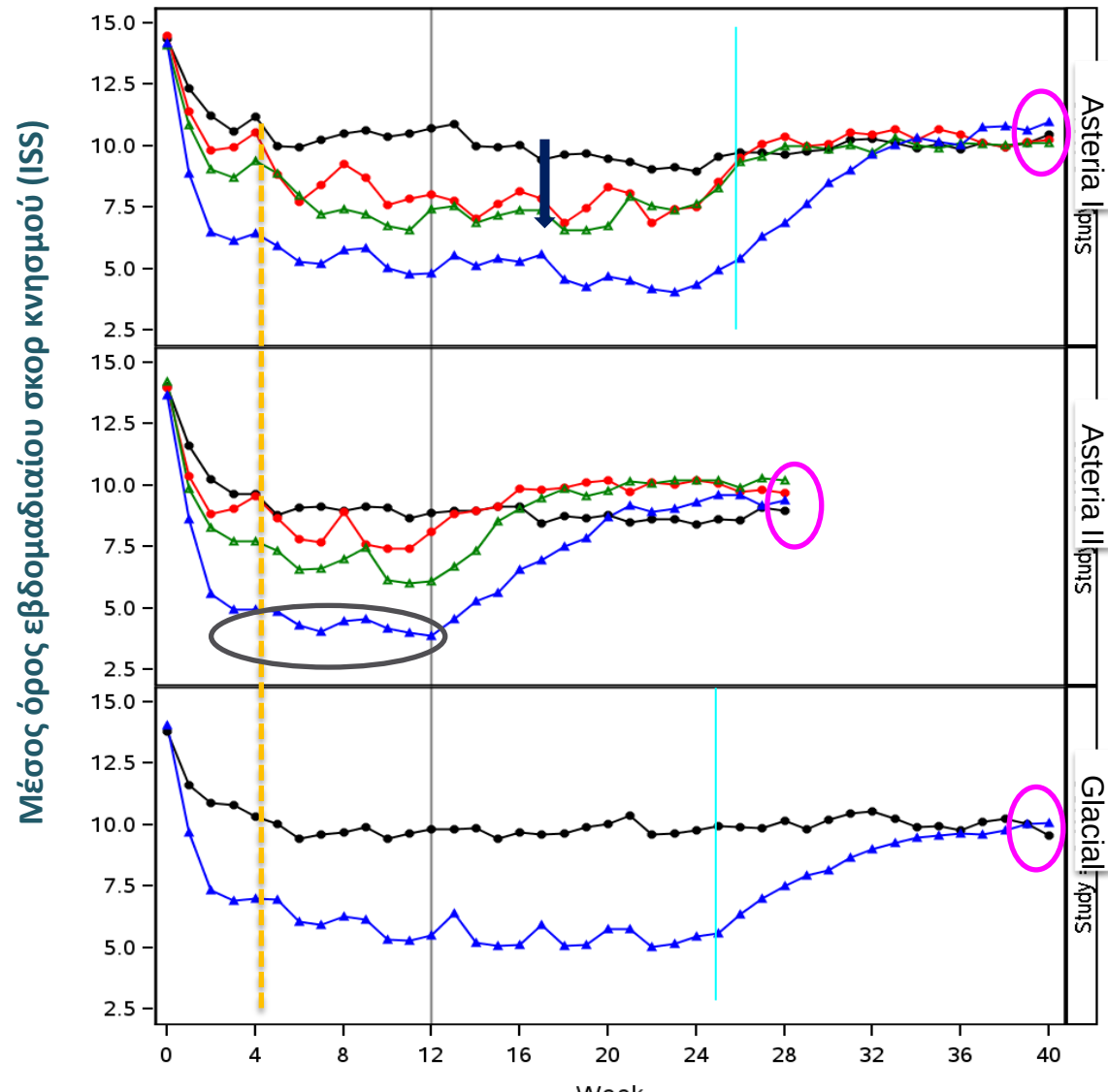


Omalizumab

Αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα με συνέπεια

- Ταχεία έναρξη δράσης
- Δοσο-εξαρτώμενη ανταπόκριση με μέγιστο αποτέλεσμα στα 300mg
- Διατήρηση αποτελεσματικότητας καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας
- Μετά τη διακοπή του φαρμάκου, τα συμπτώματα επανήλθαν στα επίπεδα της ομάδας υπό υποκείμενη θεραπεία χωρίς φαινόμενο 'rebound'.

Επανεμφάνιση συμπτωμάτων σε ~ 4,7 εβδομάδες

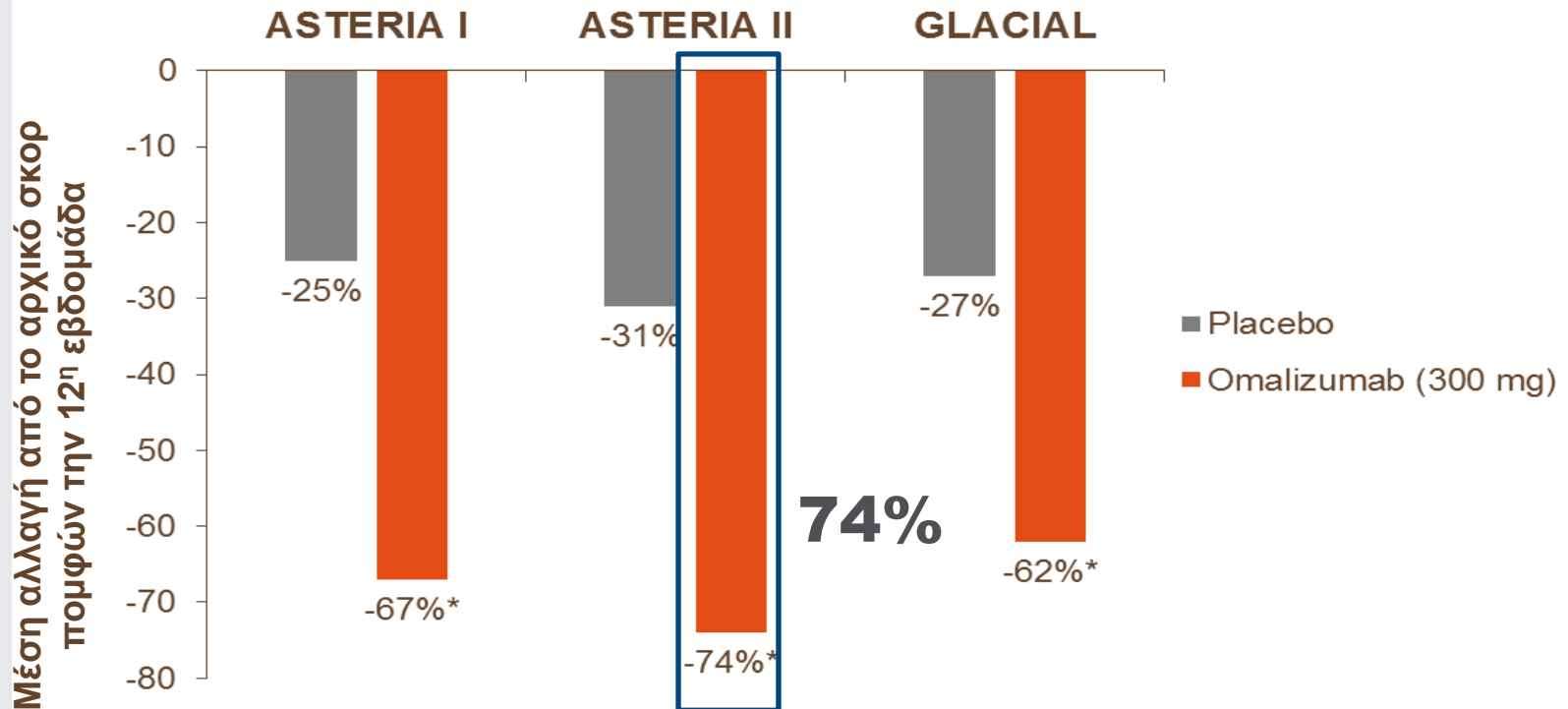


Omalizumab – Μελέτες έγκρισης



74% μείωση του εβδομαδιαίου σκορ πομφών

Μέση αλλαγή του αριθμού των πομφών ανά κλινική μελέτη, την εβδομάδα 12



* $P < 0.05$ vs placebo

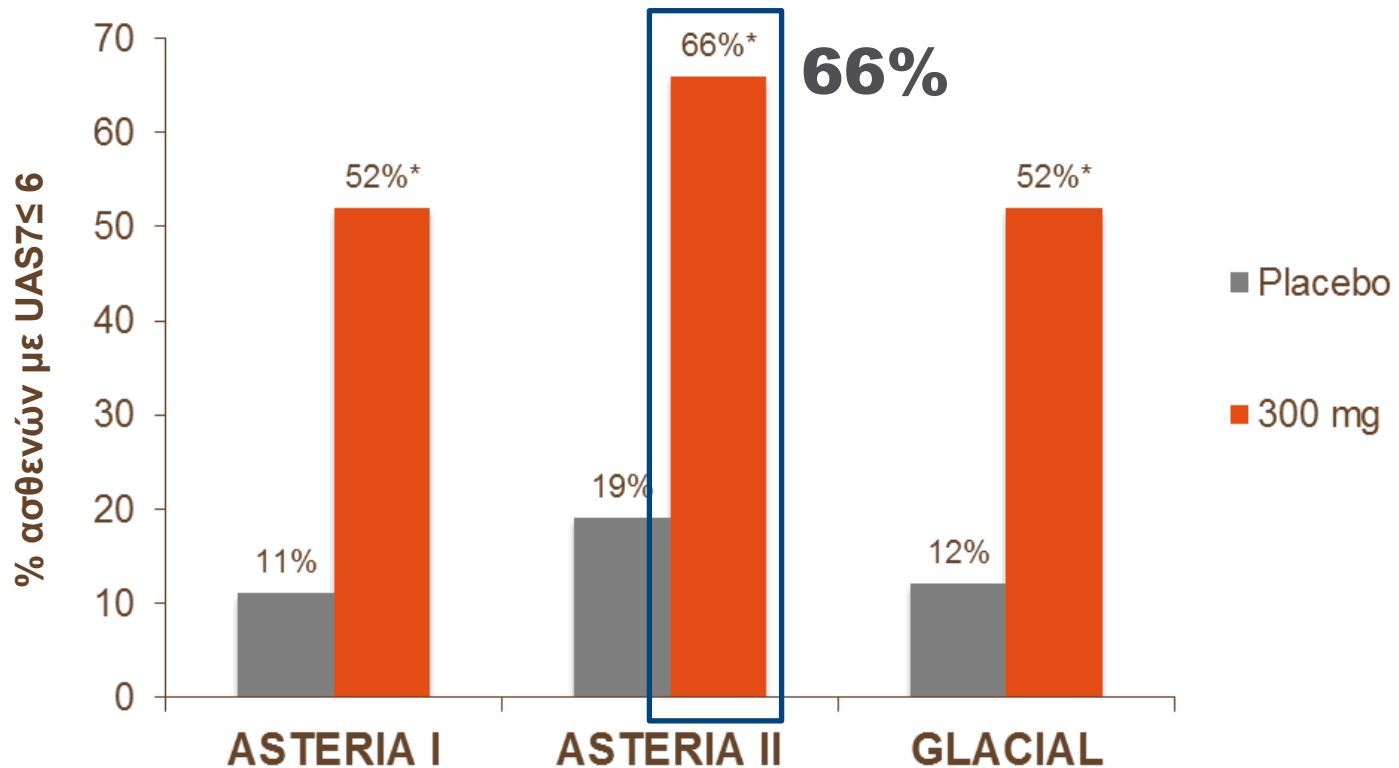
1. Saini SS, et al. *J Invest Dermatol.* 2015;135(1)67–75; 2. Rosen K, et al. Presented at EAACI-WAO, 2013; Milan, Italy. Abstract 642; 3. Maurer M, et al. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924–35; 4. Kaplan A, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):101–9; 5. Data on file. Novartis Pharmaceuticals Corporation; 6. Saini SS, et al. Presented at AAAI, 2013; San Antonio, TX, USA. Abstract 54



Omalizumab – Μελέτες έγκρισης

66% των ασθενών πέτυχαν σημαντική μείωση συμπτωμάτων (UAS7 ≤ 6) (έλεγχος της νόσου)

Ποσοστό ασθενών με UAS7 ≤ 6 ανά κλινική μελέτη, την εβδομάδα 12

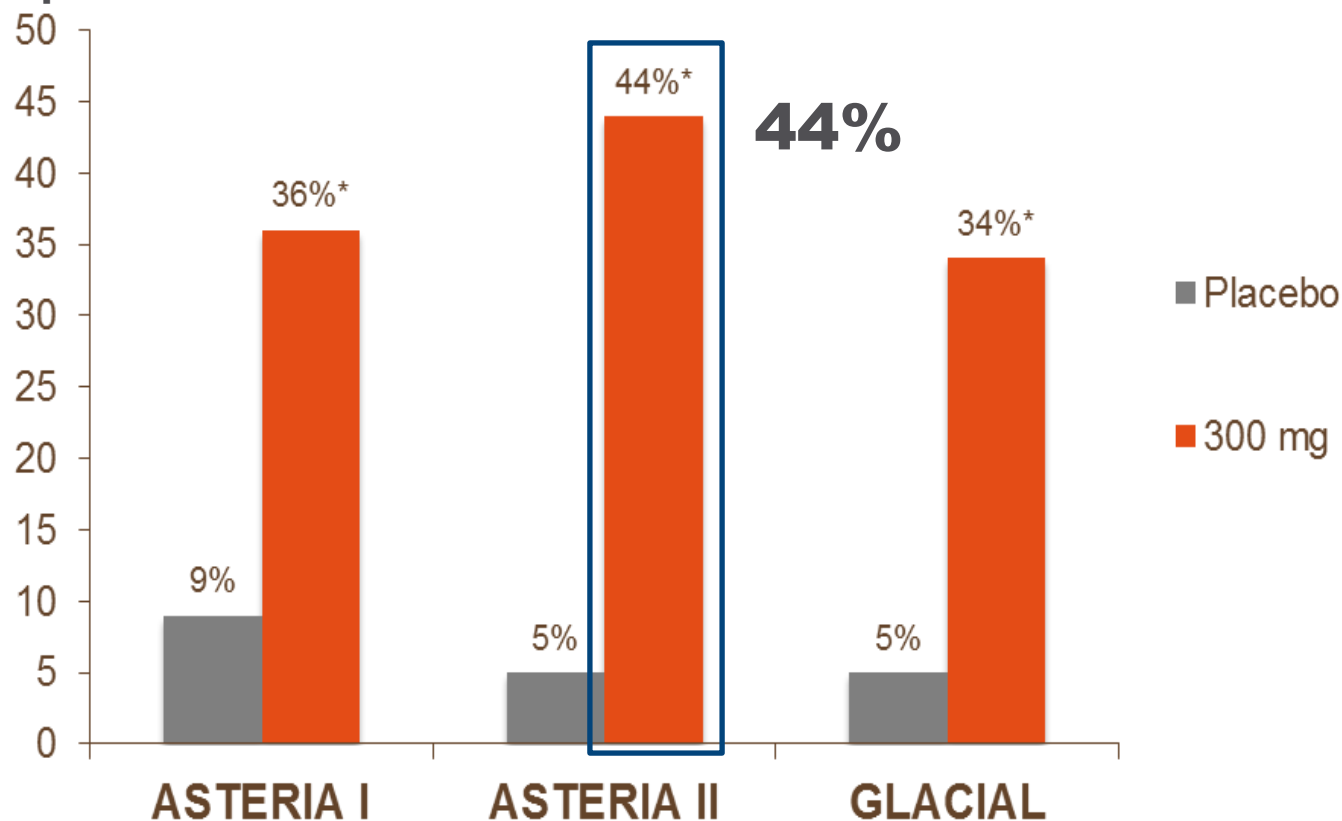


- Baseline UAS7 scores κυμαίνονταν από 30.6 to 31.1 (maximum score 42)

Omalizumab – Μελέτες έγκρισης

44% των ασθενών πέτυχαν πλήρη ύφεση συμπτωμάτων (UAS7=0)

Ποσοστό ασθενών με UAS7=0 ανά κλινική μελέτη, την εβδομάδα 12



- Baseline UAS7 scores κυμαίνονταν από 30.6 έως 31.1 (maximum score 42)

* $P < 0,05$ vs placebo.

UAS7, Urticaria Activity Score 7

Saini et al. J Invest Dermatol. 2015 Jan;135(1):67-75, ;

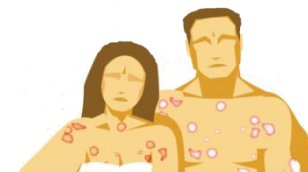
Maurer et al., N Engl J Med. 2013 Mar 7;368(10):924-35;

Kaplan et al., J Allergy Clin Immunol. 2013 Jul;132(1):101-9

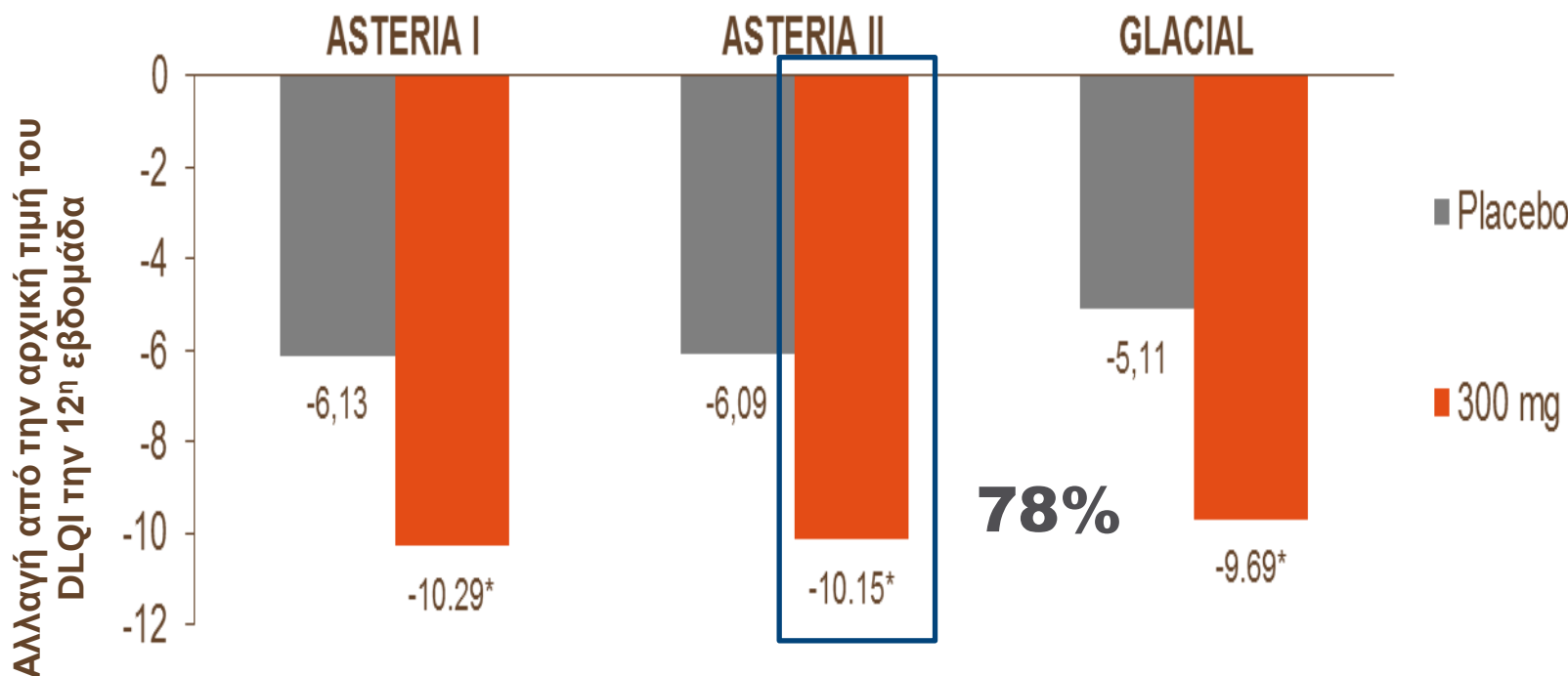


Omalizumab

78% βελτίωση στην ποιότητα ζωής – DLQI



Αλλαγή από την αρχική τιμή του DLQI, ανά κλινική μελέτη την εβδομάδα 12



- **Baseline DLQI scores κυμαίνονταν από 12.8 έως 14 (maximum score 30)**

* $P < 0.05$ vs placebo.

CSU, chronic spontaneous urticaria; DLQI, Dermatology Life Quality Index;

MID, minimal important difference;

QoL, quality of life.

Saini et al. J Invest Dermatol. 2015 Jan;135(1):67-75, ;

Maurer et al., N Engl J Med. 2013 Mar 7;368(10):924-35;

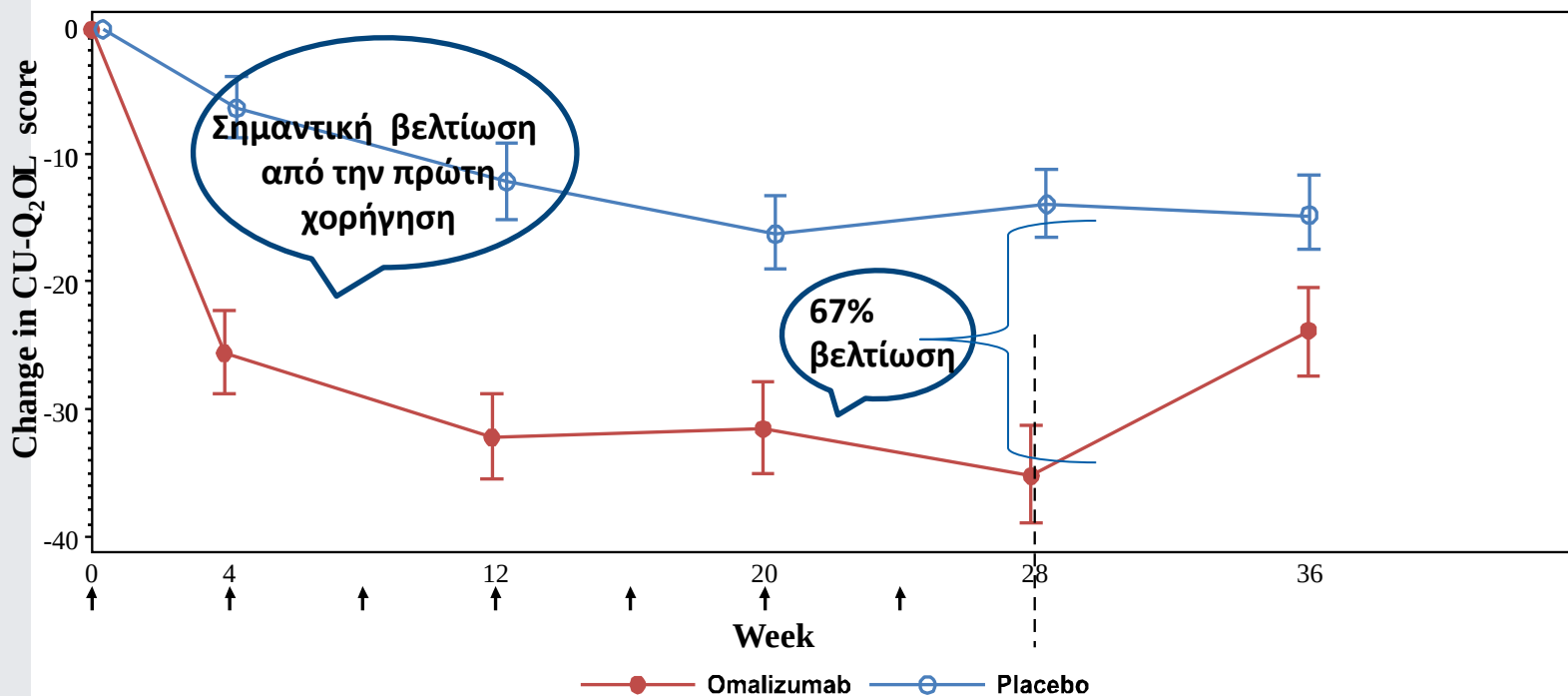
Kaplan et al., J Allergy Clin Immunol. 2013 Jul;132(1):101-9

Casale T, et al. Allergy Clin Immunol Pract. 2015;Vol 3 Issue 5;p743-750



Το Omalizumab βελτίωσε κατά 67% την ποιότητα ζωής των ασθενών βάσει του σκορ CU-Q2oL σε σχέση με το placebo

Πρωταρχικό σημείο αξιολόγησης: Μέση αλλαγή από την εβδομάδα 0 έως την εβδομάδα 28 του δείκτη ποιότητας ζωής της Χρόνιας Κνίδωσης (CU-QoL).

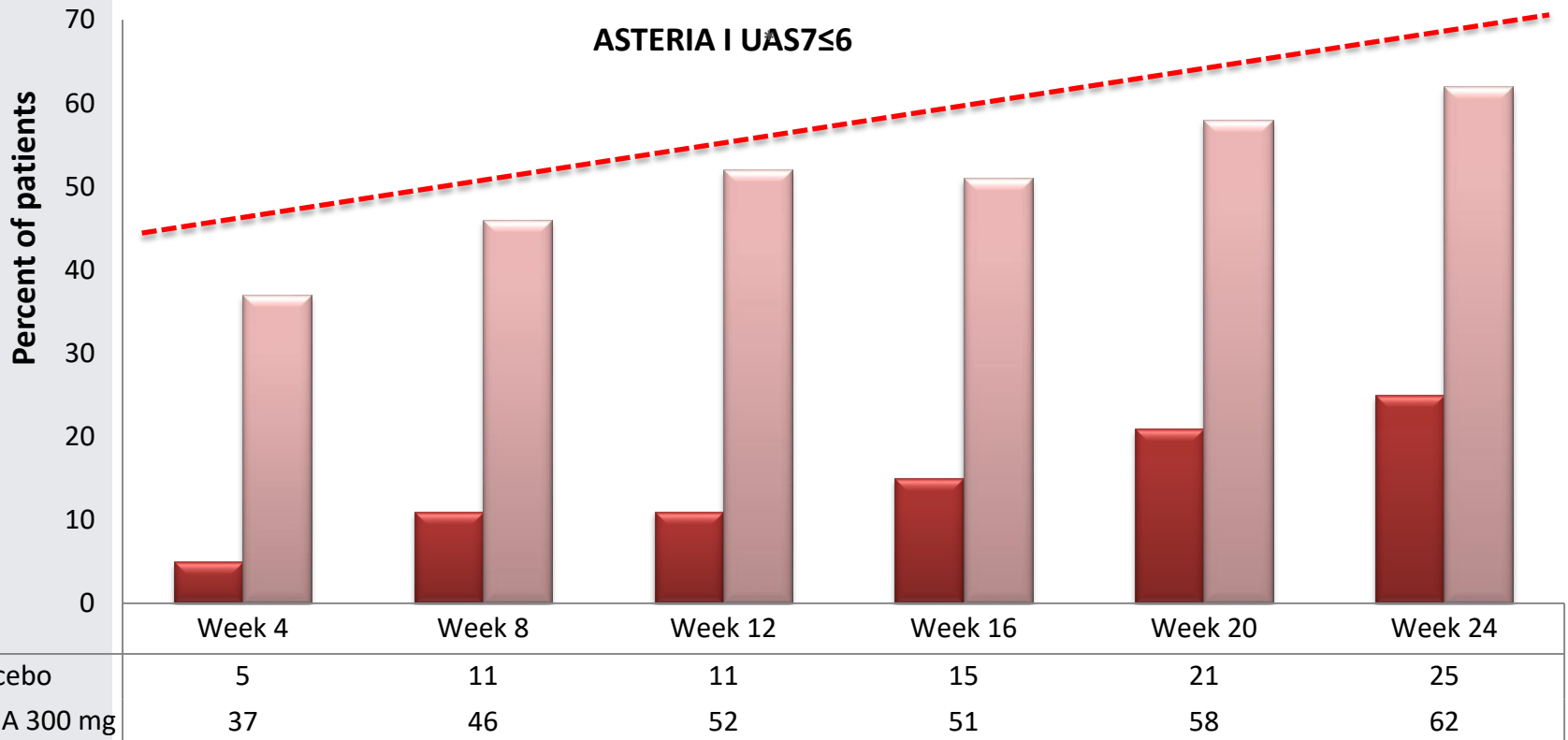


Omalizumab

Αυξανόμενο ποσοστό ανταποκριθέντων ασθενών ανά 4 εβδομάδες θεραπείας

Τα ποσοστά των καλά ελεγχόμενων ασθενών ($UAS7 \leq 6$) αυξάνονται με τη συνεχή χορήγηση Omalizumab 300mg

ASTERIA I $UAS7 \leq 6$

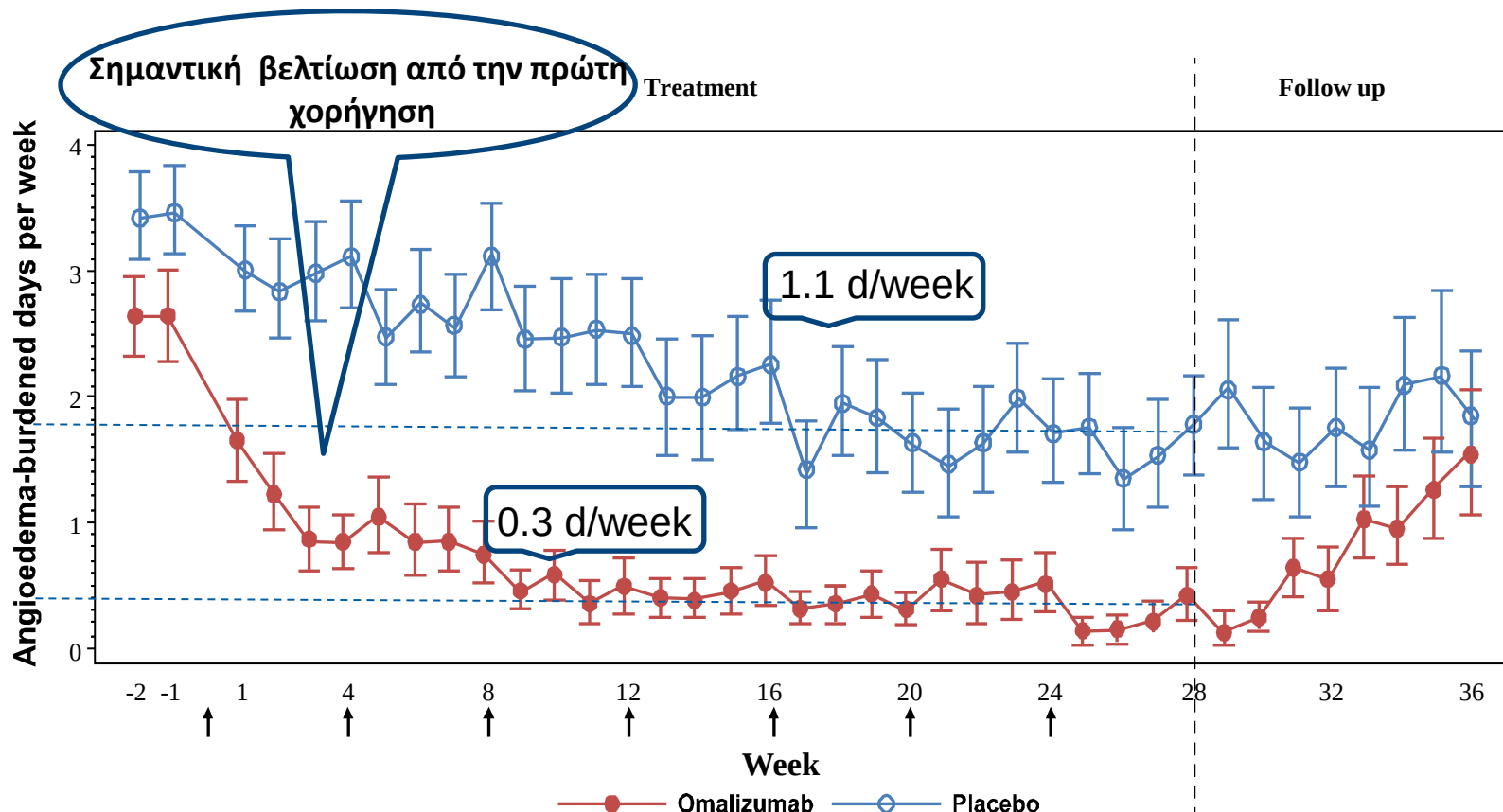


Το Omalizumab 300mg μείωσε τις ημέρες με αγγειοοίδημα

3πλάσια βελτίωση στις ημέρες με αγγειοοίδημα/εβδομάδα σε σχέση με το placebo

Δευτερεύοντα σημεία αξιολόγησης :

✓ ο αριθμός των ημερών με αγγειοοίδημα ανά εβδομάδα



Omalizumab

Δεδομένα Ασφαλείας – Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από τη συγκεντρωτική βάση δεδομένων ασφαλείας για τη ΧΑΚ (ημέρα 1 έως εβδομάδα 24) στα 300 mg omalizumab

	Συγκεντρωτικά δεδομένα για τις μελέτες 1, 2 και 3 του omalizumab		Κατηγορία συχνότητας
12-Εβδομάδες	Εικονικό φάρμακο N=242	300 mg N=412	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Κολπίτιδα	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Κεφαλαλγία	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Συχνή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Αρθραλγία	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Αντίδραση της θέσης ένεσης*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Συχνή
	Συγκεντρωτικά δεδομένα για τις μελέτες 1 και 3 του omalizumab		Κατηγορία συχνότητας
24-Εβδομάδες	Εικονικό φάρμακο N=163	300 mg N=333	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Συχνή

Πρόσφατες Κλινικές Μελέτες του Omalizumab στη ΧΑΚ

- Real World Evidence για το Omalizumab στη ΧΑΚ (σε εξέλιξη)
- Υπάρχει επιπλέον βελτίωση με 300 mg vs 150 mg ?
- Δεδομένα μακροχρόνιας χορήγησης
- Πότε θα πρέπει να διακοπεί η αγωγή?
- Δεδομένα επαναχορήγησης omalizumab
- Ποια είναι τα δεδομένα για ασθενείς με ΧΑΚ και ΑΟ;

AWARE

OPTIMA

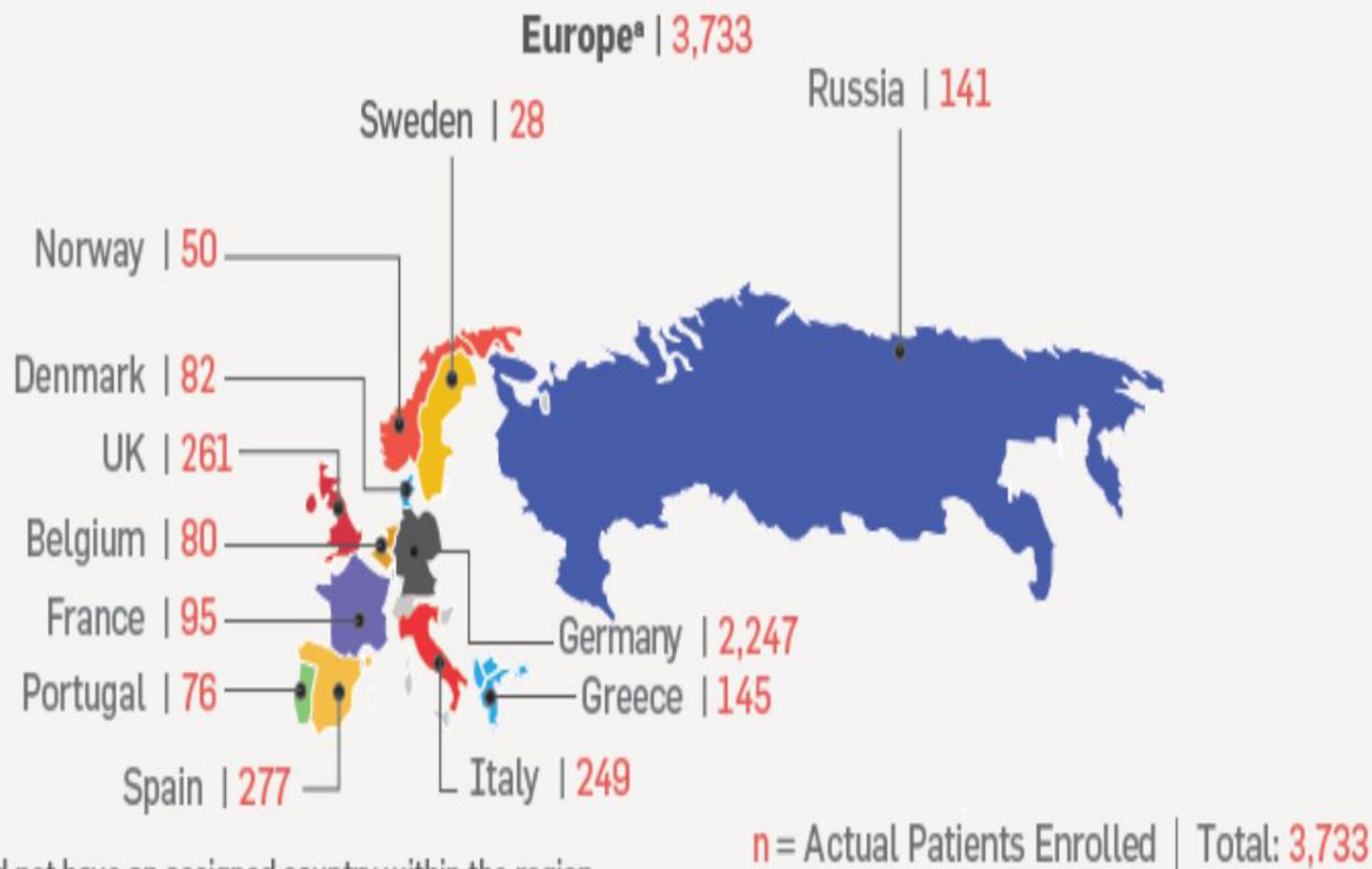
XTEND-CIU

OPTIMA/XTEND-CIU

OPTIMA/XTEND-CIU

X-ACT

Μελέτη AWARE: A Worldwide Antihistamine-Refractory chronic urticaria patient Evaluation

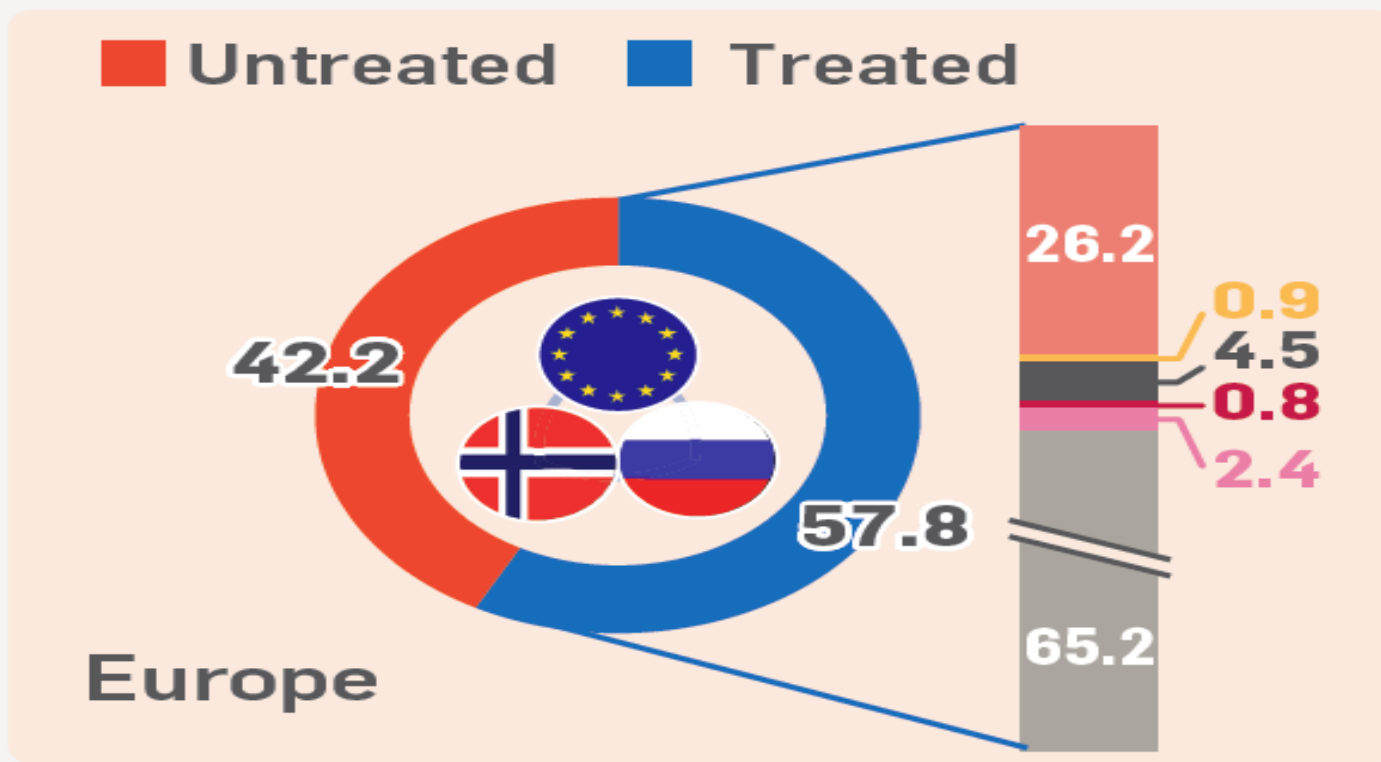


AWARE - Αποτελέσματα

Σε εξέλιξη

ΧΚ: 42% των ασθενών χωρίς θεραπεία

■ Omalizumab^b ■ Ciclosporin^c ■ Montelukast^d ■ Combined third-line treatment ■ Third-line + CS ■ Other



AWARE - Αποτελέσματα

ΧΚ: 42% και Αγγειοοίδημα

	Europe ^a (n = 3,733)	UK (n = 261)	Nordic ^b (n = 160)	SE ^c (n = 922)	Germany (n = 2,247)	Russia (n = 141)
Age, years	45.9 (15.5)	45.0 (15.1)	40.4 (13.5)	47.3 (15.3)	46.1 (15.7)	42.8 (14.8)
Female, n (%)	2643 (70.8)	203 (77.8)	112 (70.0)	654 (70.9)	1564 (69.6)	110 (78.0)
BMI, kg/m ²	27.4 (7.1)	29.5 (6.5)	26.6 (5.1)	26.1 (5.0)	26.9 (5.4)	25.9 (5.6)
Angioedema, n (%)	1572 (42.1)	140 (53.6)	52 (32.5)	370 (40.1)	919 (40.9)	91 (64.5)

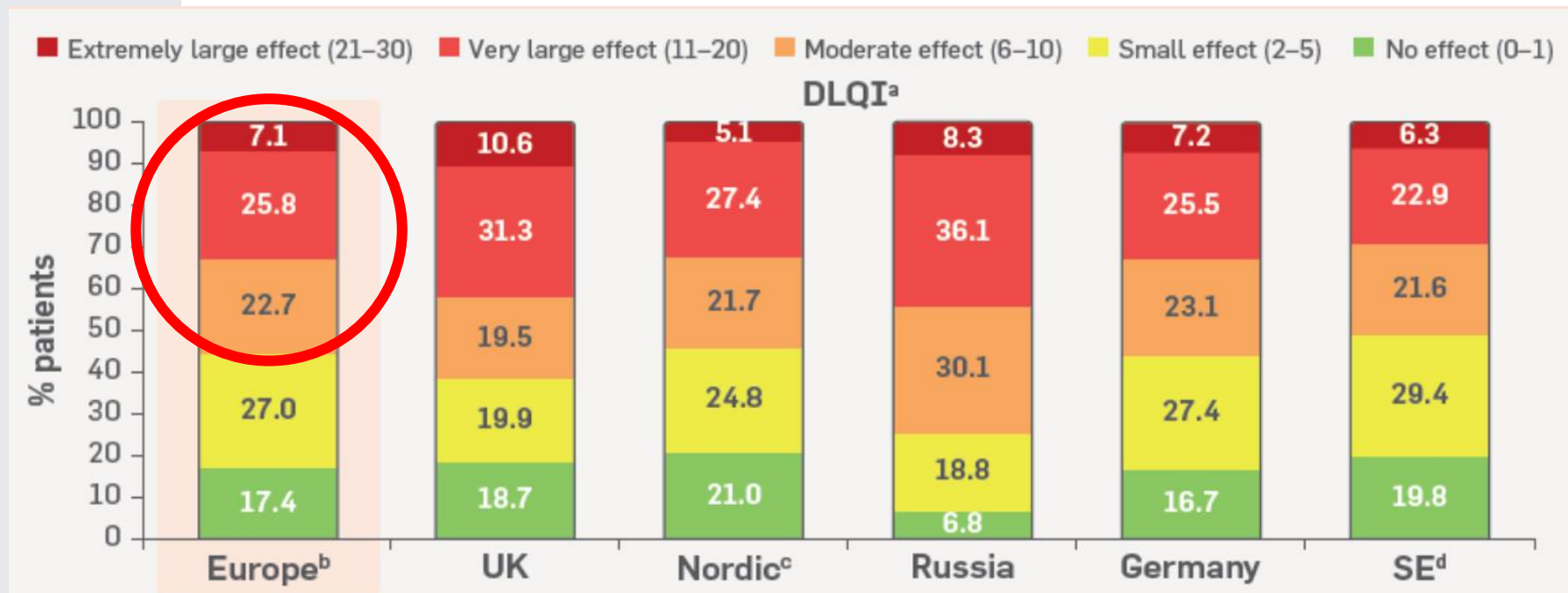
^a2 patients did not have an assigned country within the region; ^bSweden, Norway, Denmark; ^cBelgium, France, Portugal, Spain, Italy, Greece

Data are presented as mean (SD) unless otherwise stated

BMI, body mass index; SD, standard deviation; SE, Southern Europe; UK, United Kingdom

AWARE - Αποτελέσματα

ΧΚ: Σε **55%** ασθενών τουλάχιστον μέτρια **επίδραση** στην **ποιότητα ζωής**



^aThe number of patients included in each group were: Europe, n = 3,614; UK, n = 246; Nordic, n = 157; Russia, n = 133; Germany, n = 2,182; SE, n = 894. Percentages reflect the proportion of patients who had a score on the PRO (i.e. not missing data); ^bTwo patients did not have an assigned country within the region; ^cSweden, Norway, Denmark; ^dBelgium, France, Portugal, Spain, Italy, Greece
DLQI, dermatology life quality index; PRO, patient-reported outcome; QoL, quality of life; SE, Southern Europe; UK, United Kingdom

**Είναι αποτελεσματικό το Omalizumab
στην επαναχορήγηση;**

**OPTIMA: Efficacy of Optimized re-treatment
and step-up Therapy with Omalizumab in
CIU/CSU patients**

CIU/CSU: Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria

PubMed.org, accessed on Aug 18, 2016



OPTIMA - Σκοπός

■ Ερώτημα 1

- Αν τα συμπτώματα ΧΑΚ είναι καλά ελεγχόμενα με Omalizumab, και διακοπεί η αγωγή, ο ασθενής θα υποτροπιάσει; Σε πόσο διάστημα;

» Υποτροπή: UAS7 $\geq$ 16

■ Ερώτημα 2

- Σε επανέναρξη αγωγής με Omalizumab, ο ασθενής θα ανταποκριθεί;

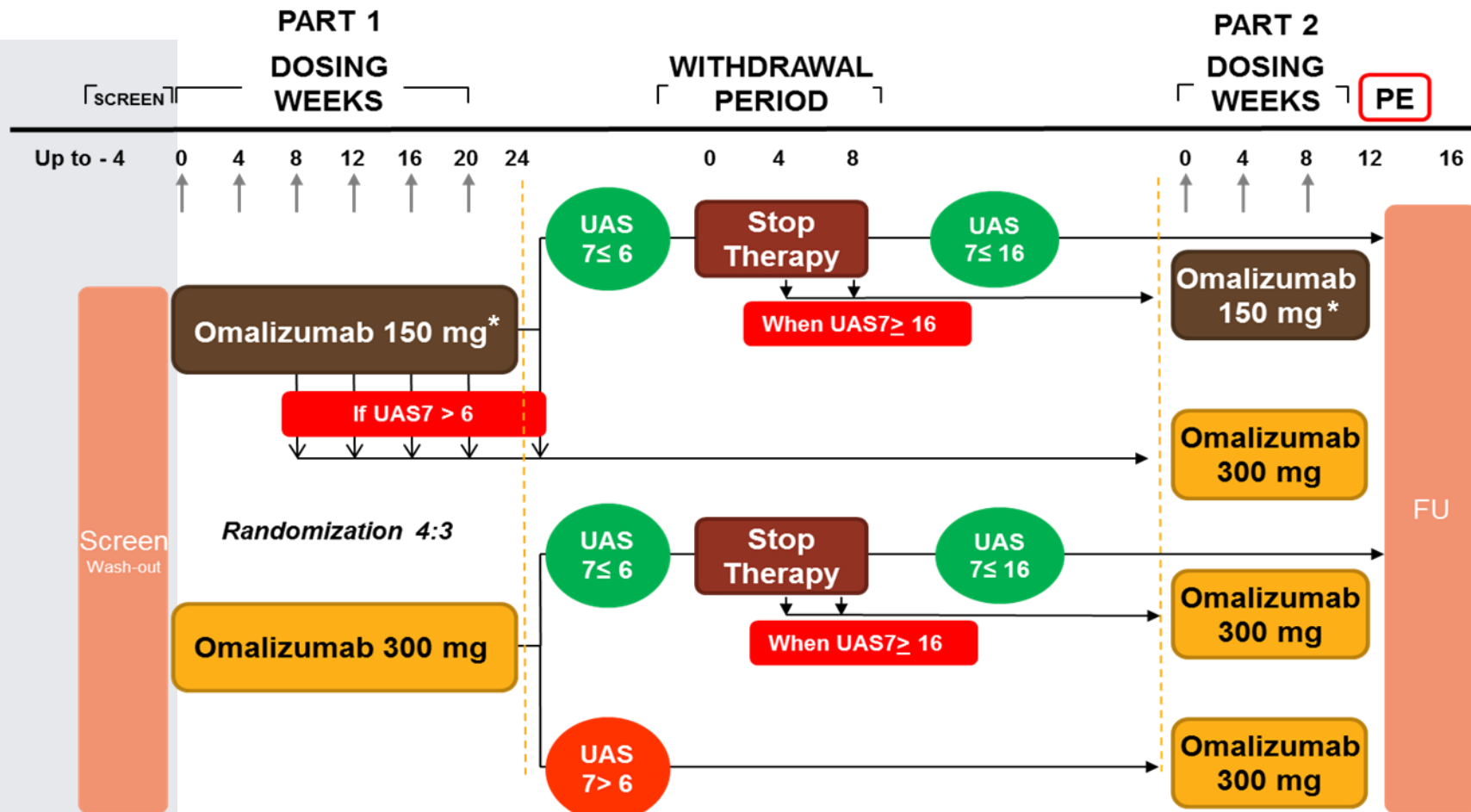
■ Ερώτημα 3

- Σε μη ανταπόκριση του ασθενούς στα 150 mg, η αύξηση της δόσης στα 300 mg θα βελτιώσει τον έλεγχο των συμπτωμάτων;

■ Ερώτημα 4

- Εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί στα 300 mg, η παράταση δόσης θα βελτιώσει τον έλεγχο των συμπτωμάτων στη ΧΑΚ;

OPTIMA - Στόχοι



*Omalizumab 150 mg arm included due to label in Canada.

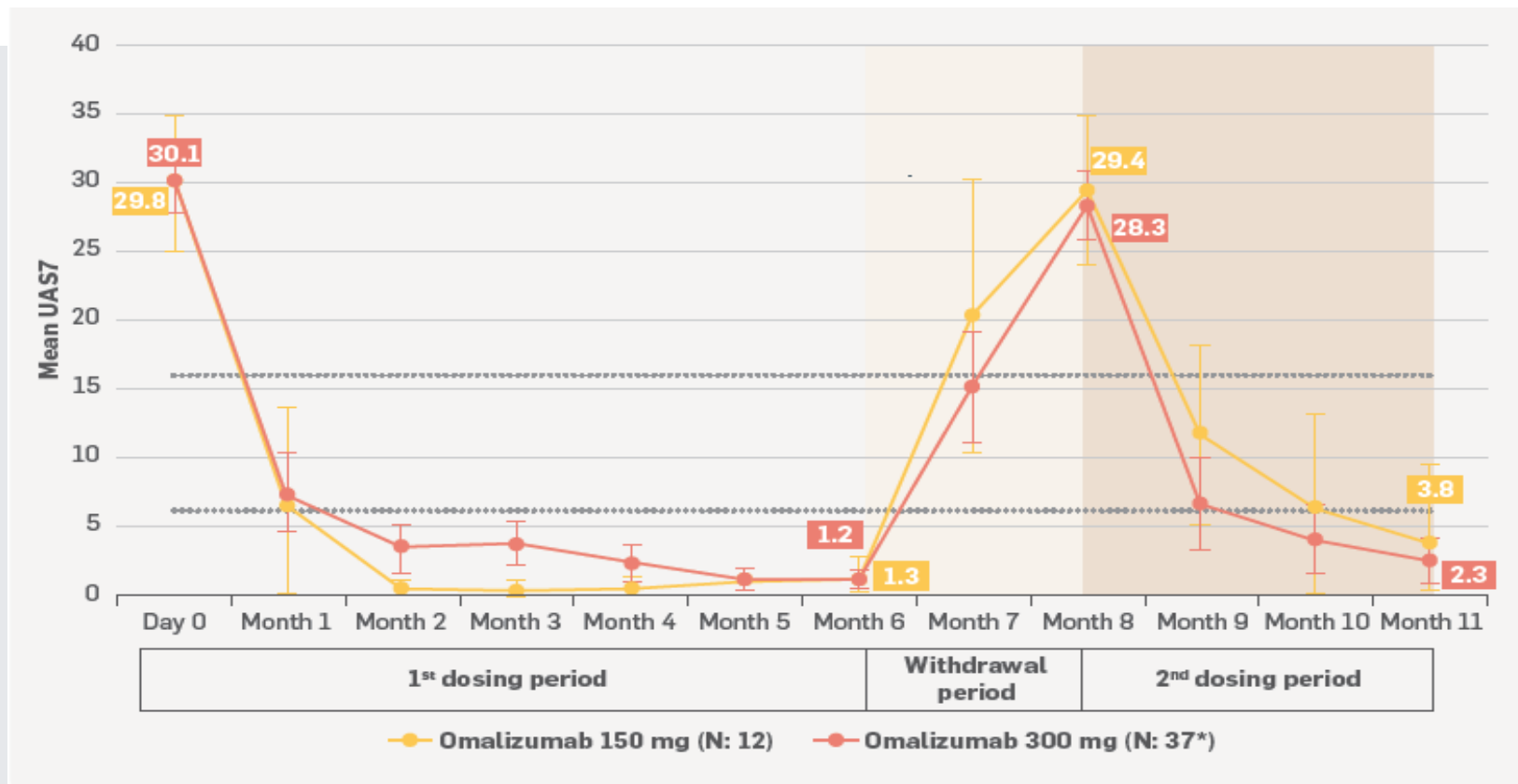
FU = follow-up; UAS_7 = weekly Urticaria Activity Score.

OPTIMA – Συμπεράσματα

- **Υποτροπή:** στο **50%** των ασθενών που έλαβαν ομαλιζουμάμπη 300mg (44.5% στα 150mg) - ($UAS \geq 16$)
- 4.7 εβδ: μέσο χρονικό διάστημα έως την υποτροπή (και για τις 2 δόσεις)
- Αποτελεσματική επαναχορήγηση: 87.8% επανάκτηση ελέγχου συμπτωματολογίας (και στις 2 δόσεις)
- **79.2%** των ασθενών που λάμβαναν omalizumab 150 mg έπρεπε να αυξήσουν τη δόση **σε 300 mg** λόγω ανεπαρκούς ελέγχου των συμπτωμάτων
- Από την ομάδα των ασθενών **που αύξησαν τη δόση, 45.4%** εμφάνισαν **έλεγχο της νόσου** κατά τη διάρκεια της 3μηνιας θεραπείας με omalizumab **300 mg**

OPTIMA – Αποτελέσματα

- Μέση μεταβολή UAS-7 κατά τη διάρκεια της μελέτης

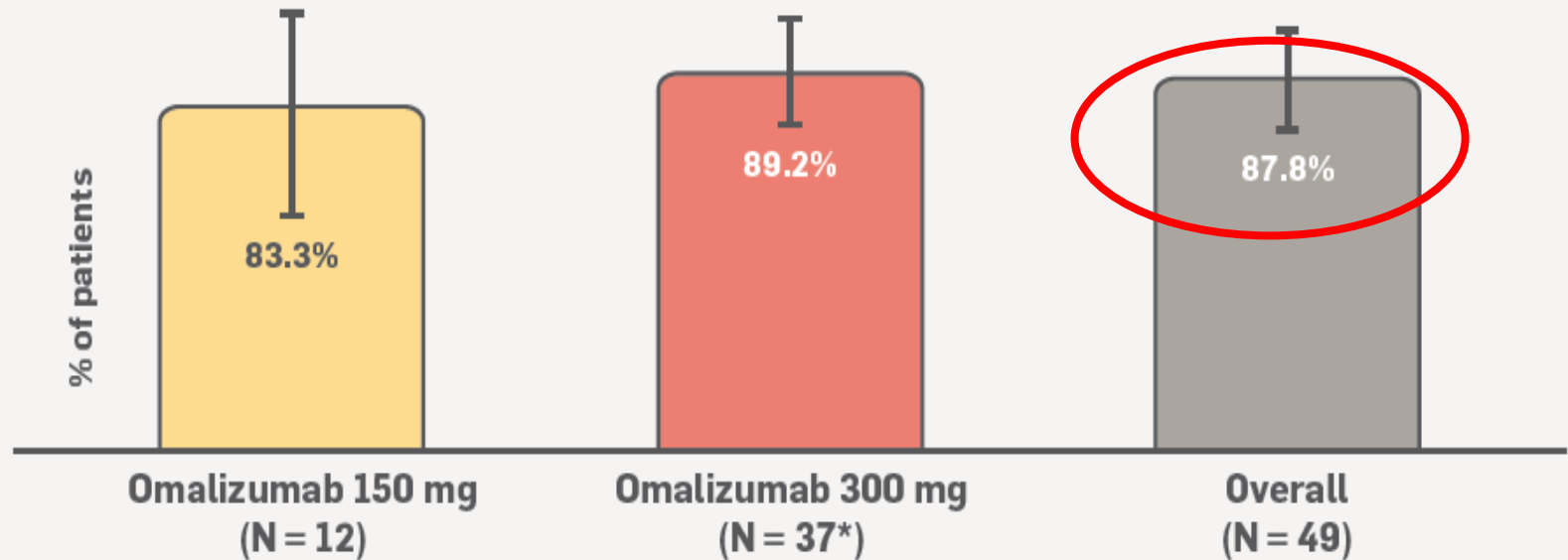


Μέσος Χρόνος Υποτροπής

Omalizumab 150 mg	Omalizumab 300 mg	Overall
4.8 weeks	4.7 weeks	4.7 weeks

OPTIMA – Αποτελέσματα

- Αναλογία ασθενών που επανέκτησαν έλεγχο της νόσου με την επαναχορήγηση **87,8%** των ασθενών επανέκτησαν τον έλεγχο της νόσου (**UAS7 $\leq$ 6**), ανεξαρτήτως της δόσης omalizumab που έλαβαν



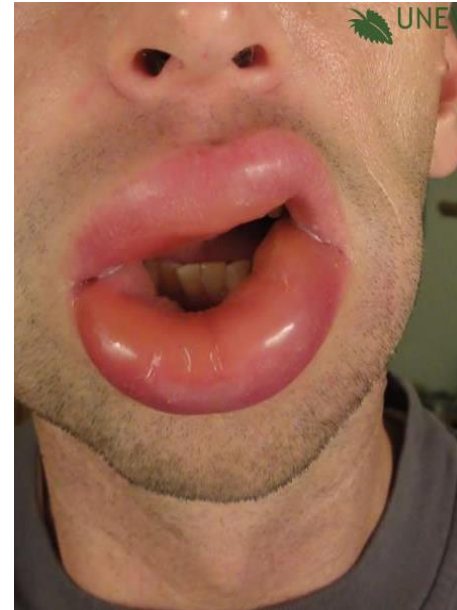
*7 patients out of 44 patients on 300 mg did not complete the 2nd dosing period or did not submit the participant diary as per protocol.

Πώς επιδρά το Omalizumab στο Αγγειοοίδημα;

X-ACT Germany: Xolair Effects on Angioedema in Chronic Spontaneous Urticaria Treatment

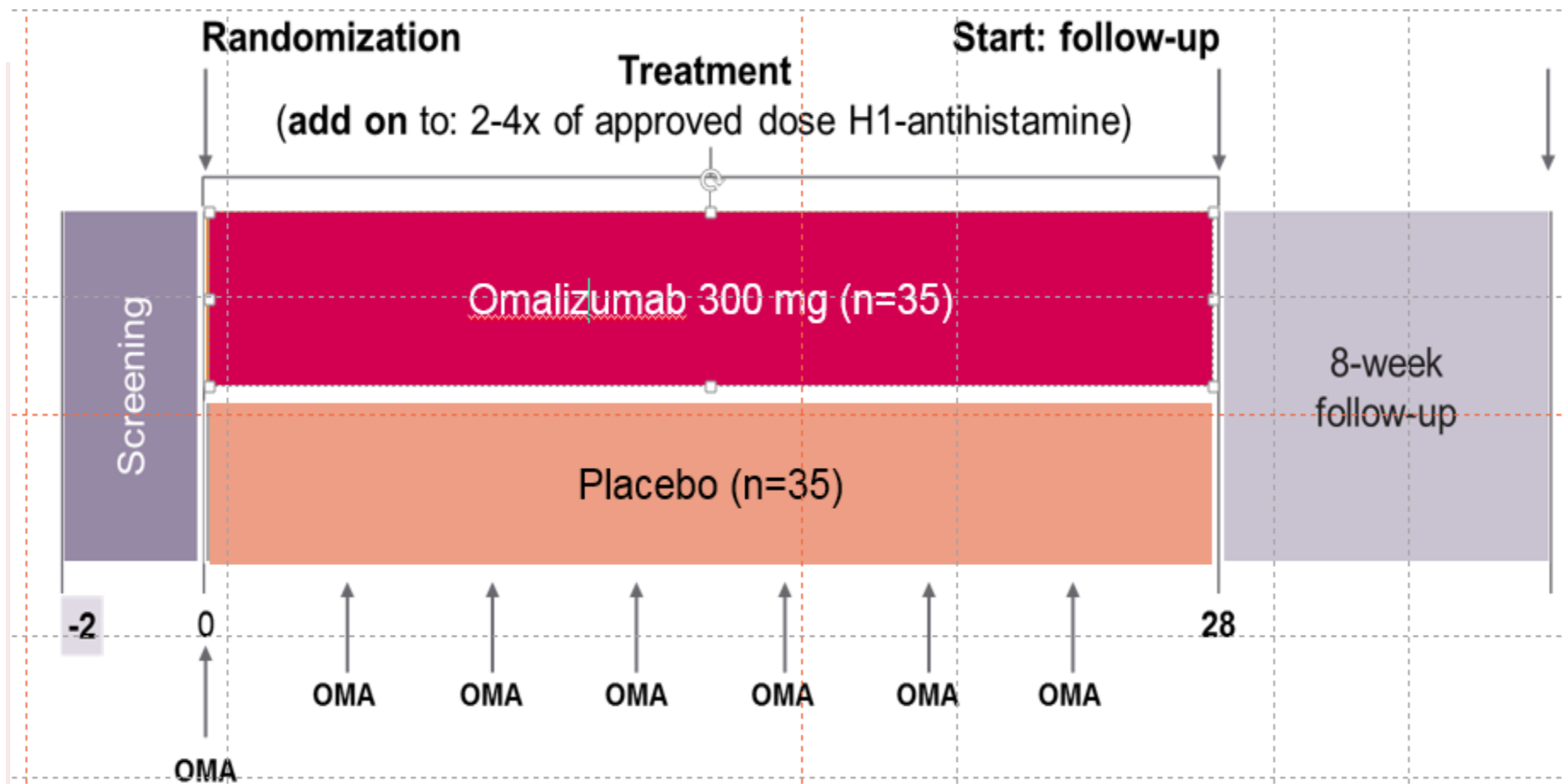
Το Αγγειοοίδημα επηρεάζει σημαντικά την QoL των ασθενών με ΧΑΚ

- Περίπου το 33-67% των ασθενών με ΧΑΚ εκδηλώνουν πομφούς και αγγειοοίδημα. Περίπου το **1-13%** των ασθενών εκδηλώνουν **μόνο αγγειοοίδημα**¹



1. Maurer M, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. Allergy 2011;66(3):317-330.
CSU, chronic spontaneous urticaria; QoL, quality of life.

Χ-ACT - Σχεδιασμός



AAS = Angioedema Activity Score;
AE-QoL = Angioedema Quality of Life score;
CSU = chronic spontaneous urticaria; QoL = quality of life;
OMA = omalizumab.

Staubach P, et al. EAACI 2015; Abstract number 103725



X-ACT - Μεθοδολογία

■ Κριτήρια ένταξης

- Ηλικία 18 – 75 ετών
- ΧΑΚ οριζόμενη UAS7 ≥ 16 και **Αγγειοοίδημα** (τουλάχιστον **4** επεισόδια τους τελευταίους **6** μήνες)
- ΧΑΚ ανθεκτική σε θεραπεία **2- 4x H1-αντιισταμινικά 2ης γενιάς**

■ Αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από τον ασθενή

- **AE-QoL:** Ερωτηματολόγιο 17 ερωτήσεων, περιλαμβάνει 4 τομείς: Λειτουργικότητα, Κούραση/Διάθεση, Αίσθημα Φόβου/Ντροπής και Διατροφή, εύρος: 0–100, υψηλότερο σκορ υποδηλώνει μεγαλύτερη υποβάθμιση της QoL
- **Weekly AAS:** Εύρος: 0–105, υψηλότερο σκορ σημαίνει μεγαλύτερη δραστηριότητα της νόσου
- **DLQI:** Ερωτηματολόγιο 10 ερωτήσεων που αφορά στα συμπτώματα, συναισθήματα των ασθενών, στις καθημερινές τους δραστηριότητες, στη διασκέδαση, στην εργασία και στο σχολείο, διαπροσωπικές σχέσεις και στη θεραπεία (εύρος 0–30, υψηλότερο σκορ υποδηλώνει μεγαλύτερη υποβάθμιση της QoL)

■ Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο

- Βελτίωση της QoL (εκτιμώμενη από CU – QoL) την εβδομάδα 28

X-ACT– Χαρακτηριστικά Πληθυσμού κατά την έναρξη

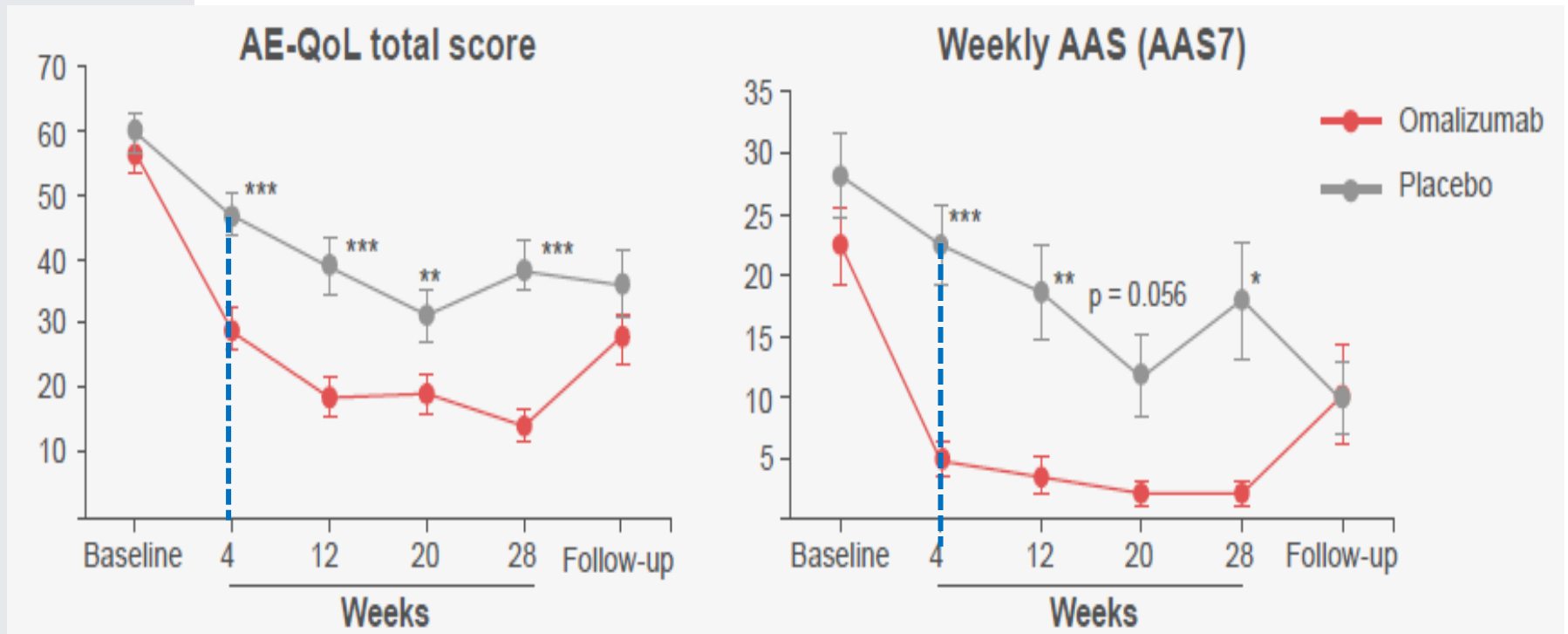
- Υψηλή αρνητική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΑΚ & ΑΟ

Γυναίκες ασθενείς με υψηλότερα ΑΕ – QoL σκορ κατά την έναρξη ($p=0.001$) και τάση προς υψηλότερη δραστηριότητα νόσου (higher AAS scores, $p=0.086$)

Baseline characteristics	Omalizumab n=44	Placebo n=47
Age, mean (SD)	44.9 (13.7)	41.1 (10.6)
Female, n (%)	30 (68.2)	33 (70.2)
BMI, mean (SD) kg/m ²	27.3 (6.3)	29.0 (5.9)
Weekly AAS (AAS7), mean (SD)	22.5 (20.6)	28.1 (24.1)
Angioedema-burdened days, mean (SD)*	2.7 (2.34)	3.5 (2.35)
AE-QoL total score, mean (SD)	56.2 (18.7)	59.9 (19.2)
DLQI total score, mean (SD)	14.6 (5.7)	16.6 (7.3)

Χ-ACT– Αποτελέσματα ΑΕ-QoL, AAS

Από την 4^η εβδομάδα ταχεία βελτίωση του ΑΕ-QoL και της ενεργότητας του αγγειοσιδήματος



X-ACT– Συμπεράσματα

- Ταχεία βελτίωση QoL- AO με διατήρησή της
- Συσχέτιση βελτίωσης QoL- AO με μείωση AO
- ΑΕ- QoL : Βελτίωση σε 3/4 κατηγορίες
- **Διακοπή θεραπείας συνεπάγεται επανεμφάνιση συμπτωματολογίας AO και αρνητική επίπτωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών**
- Συνολική ψυχολογική βελτίωση – αύξηση WHO - 5

Συμπερασματικά

- Μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων χρόνιας κνίδωσης παραμένει άγνωστης αιτιολογίας
- Πλέον με το Omalizumab έχουμε μια ειδική θεραπευτική επιλογή
- Με τη βοήθεια του Omalizumab είναι πλέον δυνατή η αντιμετώπιση πιο δύσκολων περιστατικών με μεγάλη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα
- Αναγκαιότητα συνέχισης ερευνών ώστε να φωτιστούν τα αδιευκρίνιστα πεδία στην αιτιοπαθογένεια και αντιμετώπιση της νόσου

Ευχαριστώ πολύ!

Φραγκίσκη Τσάτσου
Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος
Επιστημονική Συνεργάτης
Β' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική ΑΠΘ
Γ. Ν. «Παπαγεωργίου» Θεσσαλονίκης



13-15 Οκτωβρίου 2017
Φθινοπωρινό Επιστημονικό Συμπόσιο ΕΠ.Ε.Μ.Υ 2017
Πορταριά Πηλίου

