

Choroby alergiczne skóry

ANNA ZALEWSKA-JANOWSKA

Zakład Psychodermatologii, Katedra Immunologii Klinicznej i Mikrobiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Bloker kalikreiny osoczowej skuteczny w przerywaniu ostrych ataków obrzęku naczynioruchowego dziedzicznego

Sheffeer i wsp. [1] przedstawili zbiorcze wyniki dwóch obszernych badań klinicznych trzeciej fazy (EDEMA3, EDEMA4), w której pacjentom podawano podskórną DX-88 (*ecallantide*) w celu przerywania ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE – *hereditary angioedema*). DX-88 jest białkiem rekombinowanym o silnym, swoistym działaniu hamującym kalikreinę osoczną. Do badań kwalifikowano pacjentów w wieku od 10 lat, którzy byli randomizowani do dwóch grup, z których jedna otrzymywała 30 mg s.c. *ecallantide* a druga placebo. Skuteczność leczenia była oceniana po 4 i 24 godzinach od iniekcji za pomocą dwóch swoistych dla HAE metod: Średniego Wskaźnika Ciężkości Objawów (MSCS – *Mean Symptom Complex Severity*) oraz Wskaźnika Wyników Leczenia (TOS – *Treatment Outcome Score*). Analizie poddano 143 chorych, którzy otrzymali prawie 170 dawek placebo lub *ecallantide*. W grupie otrzymującej DX-88 obserwowano statystycznie istotne zmniejszenie MSCS ($p < 0,001$) w stosunku do grupy placebo już w ciągu 4 godzin od podania preparatu, a istotna poprawa, wyrażona za pomocą TOS, utrzymywała się 24. godziny od iniekcji ($p < 0,04$). Objawy uboczne w obu grupach były na tym samym poziomie i nie doprowadziły do przerywania leczenia u żadnego z pacjentów. Przedstawione wyniki są obiecujące i wskazują *ecallantide* jako skuteczny środek w przerywaniu ostrych ataków obrzęku u chorych na HAE.

Inhibitor receptora B2 dla bradykininy skuteczny w leczeniu ostrych ataków dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego

Bouillet i wsp. [2] przedstawili wyniki leczenia dwóch chorych na HAE typu I, u których doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwko inhibitorowi C1 esterazy, za pomocą ikatibantu (*icatibant*), który jest selektywnym inhibitorem receptora B2 dla bradykininy. HAE jest rzadką chorobą (częstość występowania 1:50 000) o dziedziczeniu autosomalnym dominującym. Obrzęk krtani jest główną przyczyną śmierci w tej grupie chorych (30%), gdy nie zostanie wdrożone skuteczne leczenie. Ponadto u chorych na HAE dochodzi do rozwoju obrzęku w obrębie przewodu pokar-

mowego, który manifestuje się ostrym bólem brzucha trwającym od 1 do 5 dni, nudnościami, wymiotami i biegunką. Ikatibant w postaci pojedynczej iniekcji podskórnej w dawce 30 mg zastosowano w celu przerywania ostrych objawów gastrycznych u chorych wymagających dawki co najmniej 30-40 U/kg koncentratu inhibitora C1 esterazy (w stosunku do zalecanej dawki 20 U/kg). Już po około 30 minutach objawy zmniejszyły się, z całkowitym ustąpieniem ok. 2,5 godziny po podaniu leku. Objawy uboczne przy stosowaniu ikatibantu miały jedynie charakter miejscowy, występując w postaci przejściowego rumienia i świądu.

Z kolei z doniesienia Greve'a i wsp. [3] wynika, że 1 pacjent z pierwszym typem HAE był leczony za pomocą podskórnych iniekcji ikatibantu w ciągu 3 lat. W tym okresie wystąpiło 141 ataków choroby. Nie stwierdzono żadnych ogólnych objawów ubocznych a leczenie utrzymywało swoją skuteczność.

Bork [4] podaje, że u 50 chorych na HAE leczono łącznie 308 ostrych ataków choroby (skórnych, brzusznych i krtańowych). Poprawę kliniczną zanotowano u ok. 80% chorych już po 2-4 godzinach od podania ikatibantu. Ponadto ponad 90% ataków wymagało podania jednorazowej iniekcji leku (maksymalnie podawano do 3 iniekcji).

Również Bas i wsp. [5] stwierdzili 100%-ową skuteczność ikatibantu w przerywaniu 47 ostrych ataków HAE u 6 chorych.

Nowy selektywny inhibitor fosfodwuesterazy 4. skuteczną opcją leczenia miejscowego u chorych na AZS

Harada i wsp. [6] miejscowo zastosowali selektywny inhibitor fosfodwuesterazy 4 (K-34) o działaniu przeciwzapalnym w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS). Na modelach mysich przeprowadzono badania zarówno nadwrażliwości opóźnionej indukowanej oksazolonom, jak i przewlekłego zapalenia skóry. Porównano miejscowe działania przeciwzapalne K-34, takrolimusu oraz prednizolonu. Stwierdzono, że miejscowy preparat K-34, takrolimus oraz prednizolon wykazują podobne działanie hamujące rozwój zmian w przewlekłym wyprysku skóry u myszy. Warto podkreślić, że przy stosowaniu K-34 (roztwór do 10%) nie obserwowano objawów ubocznych, które występowały przy stosowaniu innych inhibitorów fosfodwuesterazy 4.

K-34 wydaje się obiecującą opcją terapeutyczną w AZS, która charakteryzuje się ponadto dużym marginesem bezpieczeństwa w stosowaniu. Z niecierpliwością należy oczekiwać wyników badań na pacjentach.

Użycie nowej rękawiczki barierowej wraz z rękawiczką jedwabną – cenna metoda terapeutyczna w miejscowym leczeniu wyprysku rąk

Kinacian i wsp. [7] przebadali skuteczność nowej rękawiczki barierowej w leczeniu przewlekłego zapalenia skóry rąk. Stosowanie rękawiczek ochronnych stwarza wiele problemów. Należą do nich: przepuszczalność dla niektórych alergenów, ich ewentualne działanie drażniące związane z poceniem się rąk, oraz działania alergizujące rękawiczek (w procesie produkcji rękawiczek dodawane są składniki alergizujące). W związku z powyższym, istnieje pilna potrzeba opracowania specjalnych rękawiczek barierowych, które byłyby wodo- i alergenoodporne, a jednocześnie przepuszczałyby powietrze i nie wykazywały działania alergizującego. Autorzy zastosowali takie rękawiczki u chorych na przewlekły wyprysk rąk, porównując ich działanie ze stosowaniem miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych średniej i wysokiej mocy. Wszyscy pacjenci stosowali te same emolienty. U części chorych pod rękawiczki barierowe zastosowano (na jedną rękę) dodatkowe rękawiczki jedwabne mające działanie przeciwbakteryjne. Najlepsze wyniki leczenia obserwowano u chorych stosujących dwie rękawiczki, tj. barierową i jedwabną. Działanie samych rękawiczek barierowych było porównywalne, a w kilku przypadkach nawet skuteczniejsze niż stosowanie miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych. Niewątpliwie opracowane przez autorów rękawiczki barierowe są przydatną opcją terapeutyczną dla chorych z przewlekłym wypryskiem skóry rąk, którego występowanie ciągle się zwiększa, a przebieg coraz bardziej nasila. Użycie rękawiczek barierowych, zwłaszcza w połączeniu z jedwabnymi, jawi się jako bardzo cenna metoda terapeutyczna w armamentarium środków stosowanych w leczeniu egzemy rąk.

Uwaga na zespół tuńczykowy po spożyciu ryb

Caroselli i wsp. [8] omówili ciekawy i mało znany zespół chorobowy. Reakcja ogólnoustrojowa po spożyciu ryb tuńczykowych (zespół tuńczykowy, tzw. zatrucie rybami spowodowane uwalnianiem histaminy) jest jedną z najczęstszych przyczyn zatruc spowodowanych spożyciem ryb w USA. Natomiast w Europie zespół ten wydaje się niediagnostyzowany lub po prostu nieprawidłowo rozpoznawany, a mylony najczęściej z innymi chorobami układu trawiennego. Najwięcej przypadków zatruc obserwuje się po spożyciu tuńczyka, makreli, ryby latającej oraz ryb makrelopodobnych. U pacjentów objawy gastryczne rozpoczynają się dość szybko – już w ok. pół godziny po spożyciu ryby. Są to rumieniec i osutka na twarzy, ramionach, kończynach dolnych oraz tułowiowi, jak również tachykardia i biegunka. Pacjenci skarżą się też na świąd skóry, nudności, wymioty. U części chorych mogą pojawiać się zawroty głowy, bóle żołądka, obrzęk języka oraz spadki ciśnienia tętniczego krwi. W leczeniu stosuje się dożylnie iniekcje glikokortykoidów

steroidów oraz blokerów receptorów H₂, jak również iniekcje domięśniowe blokerów H₁. Niekiedy wymagane jest uzupełnianie płynów wieloelektrolitowych czy tlenoterapia. Bezwzględnie należy przeprowadzić płukanie żołądka w celu usunięcia resztek rybnych oraz podać węgiel aktywny. Stawia się wniosek, że zbyt długie rozmrażanie ryb tuńczykowych może prowadzić do szybkiego rozwoju bakterii jelitowych tj. *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*. Nasuwa się wniosek, że w dobie intensywnej reklamy spożywania ryb przypadki zespołu tuńczykowego będą coraz częstsze, dlatego bardzo ważne jest postawienie prawidłowej diagnozy i szybkie wdrożenie właściwego leczenia.

Diagnostyka alergii powinna być dogłębna

Ferreira i wsp. [9] przedstawili bardzo ciekawy przypadek 25-letniego pacjenta, pracownika budowy, skierowanego na konsultację dermatologiczną z podejrzeniem wyprysku kontaktowego spowodowanego materiałami budowlanymi. Zmiany chorobowe miały charakter rumieniowo-żółtaczający, niekiedy z owrzodzeniami, i nawrotowy przebieg. Występowały na kończynach dolnych (od ponad 2 lat), powodując świąd skóry. Według pacjenta występowanie zmian nie miało związku z charakterem wykonywanej pracy. Pacjent podawał w wywiadzie także trudności z uczeniem oraz alergiczny nieżyt nosa (dodatnie priki na roztocza oraz pyłki). Testy płatkowe były ujemne. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznaczny eozynofilię, trombocytopenię oraz istotnie podwyższone całkowite IgE (ponad 22 000 UI/ml). Pozostałe kompleksowe badania laboratoryjne i czynnościowe płuc były w granicach normy. Leczenie emolientami, glikokortykosteroidami, takrolimusem i amoksycyliną nie spowodowało żadnej poprawy stanu klinicznego. Pacjent jest w trakcie dalszej diagnostyki. Autorzy rozważają, czy za opóźnienie umysłowe oraz owrzodzenia goleni u prezentowanego pacjenta może być odpowiedzialny niedobór prolidazy. Ponadto, w przypadkach nasilonych zmian skórnych o charakterze wypryskowym, opornych na konwencjonalne metody leczenia, należy na szeroką skalę przeprowadzić diagnostykę różnicową, włącznie z chłoniakami skóry oraz innymi zmianami nowotworowymi.

Swoisty kwestionariusz do oceny jakości życia związanej z chorobą dla pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym

Prior i wsp. [10] twierdzą, że jakość życia związana z chorobą (HRQL – *Health-Related Quality of Life*) staje się integralnym składnikiem oceny ustępowania objawów chorobowych w coraz większej liczbie różnorodnych schorzeń. Według zaleceń uważa się, że najważniejsza jest ocena HRQL za pomocą co najmniej dwóch różnych kwestionariuszy – ogólnego (aby móc porównać dziedziczny obrzęk naczyń ruchomy z innymi chorobami) oraz swoistego dla danej choroby (grupy chorób). Autorzy postawili sobie za cel skonstruowanie i zwalidowanie kwestionariusza specyficznego dla oceny HRQL u dorosłych pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchomym spowodowanym niedoborem inhibitora C1-esterazy. Autorzy

w sposób bardzo szczegółowy przedstawili cały proces budowy kwestionariusza, uwzględniającego różnice socjoekonomiczne oraz kulturowe, jak również ocenę przydatności poszczególnych wymiarów dla ekspertów oraz pacjentów. Praca, metodologicznie bez zarzutu, zaowocowała powstaniem wstępnej wersji kwestionariusza, który składa się z 44 pytań pogrupowanych w 9 domen. Przed oceną HRQL u pacjentów ocenia się stan kliniczny (dodatkowe 26 pytań). Autorom streszczenia należą się zasłużone gratulacje, gdyż proces walidacji każdego nowego kwestionariusza oceniającego HRQL wymaga interdyscyplinarnego podejścia i mozolnej pracy. Nagrodą jest jednak dobry wskaźnik oceny ciężkości procesu chorobowego, odzwierciedlający postawę chorego, która dla każdego lekarza powinna być priorytetem.

Wyższy odsetek zaburzeń psychicznych, częstsze przeżywanie negatywnych emocji u chorych z pokrzywką idiopatyczną w porównaniu do chorych z alergią typu I

Liczne obserwacje kliniczne wskazują na istotną rolę czynników psychicznych w przebiegu przewlekłej pokrzywki idiopatycznej (CIU – *Chronic Idiopathic Urticaria*). Kamiński

i wsp. [11] postanowili dokonać oceny klinicznej zarówno nasilenia objawów chorobowych u pacjentów z CIU (zgodnie z wytycznymi EACCI), jak i parametrów psychologicznych (ważnych wydarzeń życiowych, stosowanych strategii zmagania się ze stresem). Stwierdzono, że chorzy na CIU byli bardziej podatni na stres niż pacjenci ze zdiagnozowaną alergią typu I. Ponadto, chorzy na CIU częściej niż chorzy z alergią stosowali strategie zmagania się ze stresem choroby, związane z przeżywaniem negatywnych emocji, co skutkowało cięższym przebiegiem pokrzywki. Zgodnie z licznymi obserwacjami bierne strategie, skoncentrowane na przeżywaniu negatywnych emocji, prowadzą do dalszego pogorszenia się HRQL. Natomiast strategie aktywne, tj. traktowanie choroby jako wyzwania czy optymistyczne podejście do zdarzeń życiowych, korelują z lepszym HRQL. U pacjentów z CIU stwierdzono ponadto istotnie częstsze występowanie zaburzeń psychiatrycznych. Praca Kamińskiego i wsp. wskazuje na bardzo istotny aspekt stanu psychicznego pacjentów z CIU i podkreśla pilną potrzebę wdrożenia, w tej grupie chorych, leczenia skojarzonego – farmakoterapii (preparaty antyhistaminowe) oraz psychoterapii (np. technik relaksacyjnych, nauczania właściwych strategii zmagania się ze stresem choroby).

Omówione streszczenia zjazdowe

(Allergy, Supplement 90. 2009; Vol. 64):

1. Sheffeer A i wsp. Subcutaneous DX-88 (ecallantide) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: results from the integrated analysis of phase 3, double-blind, placebo-controlled studies. (Abstract 29, p. 13)
2. Bouillet L i wsp. Hereditary angioedema type I patients with anti-C1-INH antibodies can be effectively treated with icatibant. (Abstract 257, p. 116)
3. Greve J i wsp. Successful long term treatment of 141 attacks in a patient with hereditary angioedema with the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. (Abstract 708, p. 281)
4. Bork K. Icatibant is effective in the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: updates on the open-label extension arm of a phase III clinical trial. (Abstract 709, p. 281)
5. Bas M i wsp. Icatibant is effective in treating acute HAE attacks located in the upper aerodigestive tract. (Abstract 710, p. 282)
6. Harada D i wsp. A selective phosphodiesterase 4 inhibitor, K-34, a novel topical anti-inflammatory agent for atopic dermatitis. (Abstract 127, p. 61)
7. Kinaciyan I i wsp. Efficacy of a new barrier glove in the treatment of chronic hand eczema. (Abstract 259, p. 117)
8. Caroselli C i wsp. Scombroid poisoning in the emergency department. (Abstract 265, p. 119)
9. Reis Ferreira A i wsp. Severe eczema and elevated total serum IgE: causal relation or is there something more to it? (Abstract 690, p. 275)
10. Prior N i wsp. Multicenter study for the development of an international specific questionnaire for the assessment of health-related quality of life in adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: cross-cultural adaptation. (Abstract 716, p. 284)
11. Kaminski E i wsp. The role of psychological stress in chronic idiopathic urticaria. (Abstract 1353, p. 516)