



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Trattamento dell'orticaria cronica spontanea con
Omalizumab: risultati di uno studio clinico
comparativo

Relatore: Chiar.ma

Prof.ssa Annamaria Offidani

Tesi di Laurea di:

Elisabetta Tola

Correlatore: Chiar.ma

Prof.ssa Anna Campanati

Anno accademico 2019/2020

INDICE

INTRODUZIONE.....	3
CAPITOLO 1: ORTICARIA.....	5
1.1 Epidemiologia.....	6
1.2 Classificazione.....	7
1.3 Orticaria Cronica Spontanea.....	13
1.4 Patogenesi.....	13
1.5 Percorso diagnostico.....	20
1.6 Valutazione dell'attività di malattia.....	28
1.7 Comorbidità.....	32
1.8 Terapia.....	33
1.9 Biomarcatori.....	38
1.10 Efficacia del trattamento.....	45
CAPITOLO 2: OBIETTIVI.....	50
CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI.....	51
CAPITOLO 4: RISULTATI.....	53
CAPITOLO 5: DISCUSSIONE.....	56
5.1 Meccanismo di azione di omalizumab.....	56
5.2 Dati sull'uso di omalizumab nell'orticaria.....	58
5.3 Studi registrativi	60
5.4 Eventi avversi.....	66
5.5. Conclusioni.....	67
BIBLIOGRAFIA.....	70

INTRODUZIONE

L'orticaria cronica spontanea (CSU) si caratterizza per l'insorgenza ricorrente per più di sei settimane di lesioni pomfoidi pruriginose, associate o meno ad angioedema, che si manifestano senza un'apparente causa scatenante.

Tale patologia riduce significativamente la qualità di vita dei soggetti affetti.

La maggior parte dei pazienti risponde correttamente agli antistaminici di seconda generazione ad un dosaggio autorizzato o ad un dosaggio superiore a quello autorizzato. Tuttavia, una minoranza di pazienti sembra insensibile al trattamento antistaminico per qualsiasi dosaggio; per questi soggetti, devono essere prescritti trattamenti alternativi per il controllo della malattia.

Le recenti linee guida EAACI per la diagnosi e la gestione della CSU raccomandano l'omalizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato anti-IgE, come prima scelta per tali pazienti in considerazione del suo eccellente profilo di sicurezza e dell'elevato tasso di successo. Studi di fase III, in doppio cieco, controllati con placebo hanno identificato una dose mensile di 300 mg come dosaggio ottimale per il trattamento di pazienti resistenti agli antistaminici. Poiché il farmaco non modifica la malattia, una gran parte dei pazienti recidiva dopo l'interruzione del trattamento.

La durata ottimale del trattamento non è stata ancora stabilita, sebbene studi recenti abbiano dimostrato la sua sicurezza ed efficacia fino a 48 settimane (1 anno).

Tuttavia, alcuni pazienti che mostrano un'eccellente risposta al farmaco, recidivano anche dopo un periodo di trattamento così prolungato, necessitando di essere trattati per periodi maggiori.

Inoltre, studi recenti hanno dimostrato che la seconda somministrazione di omalizumab è efficace e sicura nei pazienti che hanno risposto al trattamento iniziale.

L'AIFA ha stabilito che per la CSU, l'omalizumab può essere somministrato alla dose di 300 mg/mese per sei volte, con la possibilità di riprendere il trattamento per ulteriori 5 mesi in caso di recidiva dopo una sospensione di due o più mesi. Dopo la fine del secondo ciclo, il

trattamento secondo le recenti normative è rimborsato dal Servizio sanitario nazionale e pertanto non deve necessariamente essere interrotto.

Tale politica solleva un problema farmacoeconomico: l'alto costo del farmaco rappresenta un ostacolo importante.

In considerazione delle attuali norme italiane, sono stati avviati vari studi per valutare l'effetto di una riduzione della dose di omalizumab a 150 mg/mese come terapia di mantenimento in pazienti che hanno mostrato una risposta completa alla dose di 300 mg con l'obiettivo di prolungare il più possibile il periodo di trattamento.

1.ORTICARIA

L'orticaria è una delle dermatosi più comuni ed è caratterizzata dall'eruzione più o meno diffusa di pomfi (rilievi solidi, circoscritti, fugaci, determinati da un edema del derma superficiale) che si risolvono con completa restitutio ad integrum. Quando un infiltrato liquido circoscritto impegna il derma profondo o il sottocutaneo, si presenta il quadro tipico dell'angioedema. Orticaria e angioedema possono coesistere o si alternano in occasione di recidive, giustificando il termine utilizzato in letteratura di sindrome orticaria-angioedema.

Lesioni della durata inferiore alle 6 settimane definiscono l'orticaria acuta, oltre le 6 settimane parliamo invece di orticaria cronica¹.

Il pomfo è contraddistinto dalle 3 seguenti caratteristiche:

- rigonfiamento centrale di dimensioni variabili, quasi sempre circondato da eritema;
- prurito e, talvolta, anche sensazione di bruciore;
- aspetto fugace delle lesioni: la cute ritorna al suo aspetto normale entro 30 minuti-24 ore.

L'angioedema può accompagnare l'orticaria acuta ed è caratterizzato da:

- edema improvviso del derma e del sottocutaneo o delle mucose;
- dolore più frequente del prurito;
- risoluzione più lenta del quadro rispetto al pomfo, anche fino a 72 ore.

Per lo più isolati, l'orticaria e l'angioedema possono iscriversi nel quadro di una reazione anafilattica e quindi accompagnarsi a turbe cardiovascolari (ipotensione fino allo shock) respiratorie (dispnea, tosse, stridor, broncospasmo) o a carico del tubo digerente (disfagia, dolori addominali, vomito, diarrea anche emorragica). La reazione anafilattica spesso è preannunciata dalla brusca insorgenza di intenso prurito al capillizio, alle palme e alle piante, nonché da disgeusia. L'orticaria e l'angioedema possono inoltre far parte di un quadro clinico

complesso. In questa eventualità, le manifestazioni cutanee possono talvolta essere l'espressione di una malattia interna: da ciò deriva la nozione di orticarie sistemiche, ovvero indicatori di una malattia sistemica. Debbono indurre al sospetto alcune caratteristiche insolite dell'eruzione, come la fissità dei pomfi (> 24 ore), l'aspetto purpurico, il fatto che le lesioni siano più dolenti che pruriginose, l'associazione con uno stato febbrile o con sintomi a carico delle articolazioni o del tubo digerente.

Numerose sono le cause sia dell'orticaria acuta che della cronica. Nell'orticaria acuta, la forma di gran lunga più frequente, in quanto da sola rende ragione del 75% dei casi, si riesce a identificare l'agente causale nei tre quarti dei pazienti colpiti, generalmente in base ai soliti dati clinici. Nell'orticaria cronica, più rara (25% dei casi), avviene l'inverso, ossia nei tre quarti dei casi l'eruzione rimane idiopatica.

L'orticaria acuta si correla più spesso ad infezioni virale del tratto respiratorio superiore (aumento della reattività dei mastociti) oppure all'associazione di infezione e assunzione di FANS, mentre la forma cronica a condizioni di autoimmunità².

1.1 Epidemiologia

L'orticaria è un'affezione frequente: il 15-20% della popolazione generale presenta almeno un episodio di orticaria nel corso della vita mentre l'orticaria idiopatica cronica ha una prevalenza dello 0,5% su scala mondiale in varie popolazioni, colpisce tra lo 0,1% e il 3% di persone in Europa e negli Stati Uniti³. Può presentarsi a ogni età con un picco di incidenza tra i 20 e i 60 anni ed è più frequente nel sesso femminile (rapporto F/M: 2/1) in particolare nella forma cronica.

L'orticaria cronica si sviluppa nel 20% -45% dei pazienti che presentano orticaria acuta.

Tra i pazienti con orticaria fisica, il tipo più comune è l'orticaria dermografica (40- 73%), mentre l'orticaria solare, l'orticaria da calore e l'angioedema vibratorio sono più rari.

Il 50% dei pazienti affetti da orticaria cronica isolata vede il problema risolversi nel giro di un anno, mentre il 20% continua a essere affetto dopo 20 anni. Se invece si considerano i pazienti che accusano la presenza contemporanea di orticaria e di angioedema, il 75% è ancora affetto dopo più di 5 anni, e il 20% dopo oltre 20 anni.

In alcuni pazienti possono comparire sia l'orticaria che l'angioedema, presentandosi simultaneamente o separatamente. Il 40% dei pazienti presenta lesioni orticariose isolate, il 20% accusa soltanto angioedema, mentre nel restante 40% sono presenti entrambi i tipi di manifestazione.

1.2 Classificazione

Le linee guida sulla classificazione dell'orticaria della European Academy for Allergy and Clinical Immunology (EAACI)/Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN)/European Dermatology Forum (EDF)/World Allergy Organization (WAO) 2018 si basano sulla durata dei sintomi, sulla loro frequenza e cause⁴.

Lo spettro delle manifestazioni cliniche dei diversi sottotipi di orticaria è molto ampio. Inoltre, in ogni dato paziente possono coesistere 2 o più sottotipi di orticaria.

L'orticaria può essere distinta in base al decorso in acuta (durata degli episodi inferiore alle 6 settimane) o cronica (durata superiore alle 6 settimane). In casi acuti, è importante escludere l'anafilassi in presenza di sintomi respiratori, gastrointestinali o neurologici o instabilità emodinamica. Nel 50% dei casi si riescono a identificare i fattori scatenanti: le infezioni respiratorie superiori sono il fattore scatenante più comune (40%), seguite da reazioni farmacologiche (9,2%) e sospetta intolleranza alimentare (0,9%). I principali agenti infettivi segnalati nei bambini sono quelli del tratto respiratorio superiore, polmonite da micoplasma e infezioni parassitarie, mentre l'epatite virale e la mononucleosi infettiva sono state riportate negli adulti.

L'orticaria cronica può essere sottoclassificata in orticaria cronica spontanea o orticaria cronica inducibile. Si identifica un'orticaria spontanea cronica (CSU) se le reazioni edematose compaiono spontaneamente, e un'orticaria cronica inducibile (CINDU) nel caso in cui possa essere identificato uno stimolo fisico o altri fattori scatenanti⁵. La CSU potrebbe essere secondaria alla presenza di autoanticorpi o infezioni ma la causa della CINDU rimane sconosciuta tranne che nelle forme da contatto, in cui può essere allergica o non immunologicamente determinata.

All'interno del gruppo CINDU, l'orticaria dermografica, l'orticaria indotta dal freddo e dal calore, l'orticaria ritardata da pressione, l'orticaria solare e l'angioedema vibratorio sono definite come orticarie fisiche. Le CINDU non fisiche comprendono l'orticaria colinergica, orticaria da contatto e orticaria acquagenica.

Orticaria cronica spontanea	Orticaria inducibile	
Comparsa spontanea di pomfi e/o angioedema per più di 6 settimane	Sottotipi	Fattori scatenanti
	Orticaria da freddo	Freddo (oggetti, alimenti, bevande, aria fredda)
	Orticaria ritardata da pressione	Pressione statica verticale
	Orticaria da caldo	Calore localizzato, contatto con oggetti caldi
	Orticaria solare	Luce solare (radiazioni ultraviolette e/o visibile)
	Orticaria dermografica	Stimoli meccanici induttori di sfregamento della cute

	Angioedema vibratorio	Vibrazione meccanica
	Orticaria acquagenica	Contatto con acqua (qualsiasi temperatura e concentrazione salina)
	Orticaria colinergica	Aumento della temperatura corporea (caldo, sforzo fisico, iperpiressia)
	Orticaria da contatto	Contatto della cute con sostanze orticariogene

Orticaria cronica inducibile

La CINDU è responsabile dal 20% al 30% di tutti i casi di CU e può essere associato alla CSU nel 14% al 36% dei casi⁶.

L'orticaria inducibile cronica è un sottogruppo di CU in cui i pazienti sviluppano i sintomi dell'orticaria esclusivamente in risposta a uno stimolo specifico. Segni e sintomi sono generalmente localizzati nelle aree esposte e, ad eccezione dell'orticaria da pressione ritardata, le lesioni durano meno di 2 ore.

Alcuni casi di orticaria da contatto possono essere cronici se non viene individuata l'associazione con fattori scatenanti, nonostante solitamente l'elemento trigger è palese alla presentazione e l'esposizione ad esso possa essere evitata. Ci sono poi pazienti con tipi diversi di orticaria fisica sovrapposti, o con orticaria fisica da sommazione, in cui più stimoli sono richiesti per scatenare un rash.

Il dermografismo sintomatico è la forma più frequente di orticaria fisica con una prevalenza stimata del 5% della popolazione generale⁷, è una risposta esagerata allo sfregamento, ad

esempio indotto da cinturini, polsini o colletti dei pantaloni⁸. Di solito, i pomfi scompaiono entro pochi minuti dalla cessazione dello stimolo causale.

L'orticaria da freddo acquisita, il secondo tipo più frequente di orticaria fisica, è caratterizzata da lesioni che si sviluppano in seguito all'esposizione ad aria, liquidi o solidi a basse temperature, si verifica più frequentemente nelle donne rispetto agli uomini.

L'immersione in acqua fredda può provocare sintomi sistemici come dispnea, ipotensione e perdita di coscienza, fino all'anafilassi. Può essere sottoclassificata in primaria e secondaria, rispettivamente senza o con causa sottostante. L'orticaria da freddo è stata associata a infezioni virali, batteriche e parassitarie nonché a crioglobulinemia con IgG monoclonale o tipi misti di IgG / IgM e IgG / IgA⁹. Esistono casi clinici associati a punture di imenotteri, intolleranza al cibo e ai farmaci, bassi livelli del C1 inibitore e del C4 nonché livelli di chemochine alterati.

Nell'orticaria da calore, una variante molto rara dell'orticaria fisica, si osservano piccoli pomfi circondati da un alone di vasodilatazione su una zona di tegumento esposta al calore. Sono stati pubblicati casi atipici familiari e pediatrici. I pomfi di solito persistono per 1-3 ore. L'orticaria da pressione ritardata si presenta con edema duro spesso dolente 3-9 ore dopo applicazione prolungata di forte pressione (trasporto di pesi, marcia). Interessa spesso palme, piante e glutei. Può persistere per ore, a volte più di 24 ore e coesiste spesso con CSU o altri tipi di orticaria fisica. L'orticaria da pressione ritardata dovrebbe essere distinta dal dermatografismo sintomatico in cui l'attrito produce rapidamente pomfi di breve durata, come ad esempio le lesioni sotto la cintura del reggiseno¹⁰.

Nella maggior parte dei pazienti con orticaria solare il trigger è dato dalla luce UV-A, mentre la UV-B meno frequente. È rara: 0,08% tra i pazienti con orticaria, il 2,3% dei pazienti con problemi cutanei acuti indotti dal sole¹¹. Vi è predominanza nel sesso femminile e si è riscontrata un'associazione con l'atopia ma non con il tipo di pigmentazione della pelle.

L'orticaria colinergica (ChU) è innescata da un improvviso aumento della temperatura corporea, ad esempio indotta da sforzo fisico, febbre, bagni o docce caldi, stress emotivo, cibi caldi o

piccanti e bevande. La sua prevalenza è più alta nei giovani adulti con picchi in inverno in alcuni pazienti. Alcuni autori hanno trovato un'associazione con atopia e iperreattività bronchiale¹². Un segno distinto di orticaria colinergica sono pomfi di breve durata, molto pruriginosi, minuscoli (fino a 5-6 mm), circondati da un alone di vasodilatazione. Studi recenti hanno dimostrato la mancanza di acetilcolinesterasi nelle cellule epiteliali della ghiandola eccrina e una ridotta espressione del recettore colinergico M3 (CHRM3), probabilmente a causa di una reazione autoimmune alle ghiandole sudoripare e / o ai recettori dell'acetilcolina, con conseguente aumento dei livelli di acetilcolina nei tessuti che stimola degranulazione dei mastociti. Oltre agli agenti colinergici, come acetilcolina e istamina, componenti allergenici del sudore, fattori sierici, l'occlusione dei pori delle ghiandole sudoripare eccrine e anidrosi sono stati chiamati in causa nell'induzione dell'orticaria colinergica. Ricercatori giapponesi hanno suggerito una classificazione in base alle caratteristiche cliniche: (1) allergia al sudore convenzionale, (2) follicolare con ASST positivo, (3) ChU con angioedema palpebrale e (4) ChU con anidrosi acquisita e / o ipoidrosi¹³.

L'angioedema vibratorio è una variante estremamente rara dell'orticaria fisica si presenta in genere con angioedema che si sviluppa immediatamente dopo l'esposizione alle vibrazioni locali. Può essere indotto dal russare o da procedure dentali. Recentemente, una nuova variante missenso in ADGRE2 è stata individuata come alla base dell'orticaria vibratoria autosomica dominante¹⁴.

L'orticaria da contatto è un'eruzione orticariosa insorgente mezz'ora dopo un contatto tra la cute o una mucosa e un agente organico o chimico; questa forma di orticaria deve essere distinta dalle orticarie indotte da agenti fisici. Dal punto di vista clinico, l'intensità e l'estensione delle manifestazioni variano da caso a caso. Quando l'orticaria si generalizza, deve essere temuta la possibilità di insorgenza di manifestazioni extracutanee.

L'orticaria acquagenica è una rara variante di CINDU e condivide le caratteristiche sia dell'orticaria fisica che dell'orticaria da contatto. I pazienti presentano piccoli pomfi a

disposizione perifollicolare circondati da un alone di vasodilatazione, insorgono entro 20-30 minuti dopo il contatto della pelle con acqua, sudore o lacrime. I pomfi hanno breve durata e insorgono di solito sul tronco e sulla parte superiore delle braccia, mentre i palmi vengono risparmiati. L'orticaria acquagenica ha un forte impatto sulla qualità della vita. Sulla base di una recente revisione completa, ci sono presentazioni cliniche atipiche, con reazioni orticariose dipendenti dalla salinità dell'acqua e reazioni esagerate in pazienti con patologie sistemiche associate o a diminuzione dello spessore dello strato corneo in seguito a epilazione o a esposizione a solventi organici¹⁵. In base ai nuovi criteri classificativi, non vanno più considerate varianti di orticaria alcune particolari forme storicamente correlate all'orticaria ma completamente diverse dal punto di vista clinico-patogenetico.

Orticaria vasculitica	Forma di vasculite leucocitoclastica
Orticaria pigmentosa	Forma di mastocitosi cutanea
Orticaria papulosa	Reazione cutanea da puntura d'insetto
Orticaria da freddo familiare	Inclusa nelle sindromi periodiche associate alla criopirina ("cryopyrin-associated periodic syndromes", CAPS), rare sindromi autoinfiammatorie ereditarie causate da una mutazione del gene NLRP3 codificante per la criopirina. Fanno parte delle CAPS anche la sindrome di Muckle-Wells e la sindrome nota con gli acronimi NOMID ("neonatal onset multisystem inflammatory disease") o CINCA ("chronic infantile neurological, cutaneous and articular syndrome")
Angioedema non istamino-mediato	Ad esempio, angioedema da ACE-inibitore o quello da deficit acquisito o ereditario di C1-inibitore (ruolo patogenetico della bradichinina)
Orticaria-anafilassi da sforzo (esercizio fisico)	Precedentemente inserita nelle forme inducibili di orticaria, è attualmente inclusa tra le possibili manifestazioni dell'anafilassi

1.3 Orticaria cronica spontanea

Uno studio epidemiologico nazionale ha rivelato una prevalenza annuale di CSU compresa tra lo 0,02% nel 2002 e lo 0,38% nel 2013 e un'incidenza di 0,10–1,50 per 1000 persone in Italia. Sia per i tassi di prevalenza che per quelli di incidenza, le pazienti di sesso femminile erano più numerose degli uomini: 0,48 contro lo 0,23% e 1,6 contro lo 0,8 per 1000 persone/anno, rispettivamente¹⁶. Obesità, ansia, disordini dissociativi, disturbi somatoformi e tumori maligni sono stati associati ad un aumentato rischio di sviluppare CSU. Tra i pazienti con CSU, due terzi hanno reagito a fattori scatenanti fisici.

La CSU è considerata una malattia guidata dai mastociti innescata da infezioni, intolleranza alimentare o farmacologica, attivazione della cascata della coagulazione, predisposizione genetica o autoimmunità.

Entrambe le reazioni di ipersensibilità di tipo I (IgE-mediate) e di tipo II (autoanticorpi di tipo IgG o IgM) sono state associate alla CSU. Il test cutaneo sierologico autologo (ASST: iniezione intradermica del siero dei pazienti) viene spesso utilizzato come screening per la CSU autoimmune poiché alcuni studi hanno riscontrato esiti positivi più frequentemente nei pazienti affetti da CSU rispetto a controlli sani, individui atopici o CINDU¹⁷.

1.4 Patogenesi

Tre processi strettamente legati, anzi interconnessi, concorrono a determinare lo sviluppo di una reazione orticariosa: la degranulazione mastocitaria, la liberazione di mediatori e l'infiltrazione da parte di cellule infiammatorie. I mastociti dell'organismo costituiscono una popolazione eterogenea, specialmente per quanto concerne il loro contenuto di mediatori e la loro sensibilità ai vari agenti in grado di attivare queste cellule e quindi di provocarne la degranulazione. A una variabilità intertissutale viene ad aggiungersi una variabilità

circostanziale. Ad esempio, durante le fasi di attività, alcuni pazienti affetti da orticaria dispongono di mastociti dermici attivi in misura abnorme. Una serie di stimoli immunologici e non immunologici può causare la degranolazione dei mastociti cutanei. Tra i meccanismi immunologici, il cross-linking da parte di un allergene alle IgE che legano i recettori mastocitari potrebbe avere un ruolo importante nell'orticaria spontanea acuta (reazione di tipo I secondo la classificazione di Gell e Coombs). Nella patogenesi dell'orticaria acuta potrebbe avere un ruolo anche il legame dei PAMP (profili molecolari associati ai patogeni) dei microrganismi ai toll-like receptors dei mastociti, essendo più spesso legata ad infezioni acute virali o batteriche che a qualsiasi altra causa.

Nel 30-50% dei pazienti con orticaria spontanea cronica è stata invece dimostrata la presenza di autoanticorpi IgG contro IgE o contro i recettori ad alta affinità delle IgE che portano a degranolazione basofili e mastociti¹⁸.

L'insorgenza e l'evoluzione delle lesioni orticariose implicano l'intervento di varie sostanze chimiche di origine cellulare e plasmatica.

I mastociti contengono una moltitudine di granuli elettro-densi con mediatori preformati e preattivati, inclusi mediatori effettori come istamina, citochine e chemochine.

L'istamina è un'ammina vasoattiva, i cui effetti fisiologici e patologici si esercitano per mezzo di tre tipi di recettori H₁, H₂ e H₃. All'interazione dell'istamina con i recettori H₁ cutanei conseguono vasodilatazione (eritema), un incremento della permeabilità vascolare (edema), nonché una stimolazione delle terminazioni nervose con liberazione di neuropeptidi (prurito), ossia le tre manifestazioni che, insieme, costituiscono la triade di Lewis. L'attivazione dei recettori H₂ cutanei riduce la risposta immune cellulo-mediata ed esercita nell'insieme un controllo negativo sulla sintesi e liberazione di istamina. Infine, la stimolazione dei recettori H₃, oltre alla sua azione generale (rinforzo della vigilanza), agisce di concerto con i recettori H₂ per frenare la produzione di istamina.

La triptasi può indurre degranulazione dei mastociti e clivaggio di C3 a C3a e C3b. C3a è una nota anafilotossina, in grado quindi di attivare i mastociti, mentre C3b innesca la via alternativa del complemento. La triptasi è una proteasi che proviene per il 99% dai mastociti, contrariamente all'istamina che viene rilasciata da differenti tipi cellulari tra cui i basofili. Questa specificità di provenienza, un'emivita sufficientemente lunga e il suo facile dosaggio di routine fanno della triptasi sierica un utile marker nella pratica per collegare una reazione clinica evocatrice di una anafilassi a un processo di degranulazione mastocitaria.

Una volta che il mastocita si sia attivato e abbia degranulato, l'acido arachidonico, un costituente lipidico delle membrane cellulari, è metabolizzato da due sistemi enzimatici distinti: quello della ciclossigenasi, che sintetizza le prostaglandine, e quello della lipossigenasi, che è all'origine dei leucotrieni. La PGD₂ esercita un'azione prevalentemente a livello vascolare, inducendo una vasodilatazione e un aumento della permeabilità dei vasi. Quanto a LTC₄ e ai suoi metaboliti LTD₄ e LTE₄ aumentano la permeabilità vascolare e favoriscono, col concorso di LTB₄ e PAF, l'adesione leucocitaria alla superficie delle cellule endoteliali.

Tra i mediatori sintetizzati dai mastociti come il fattore di necrosi tumorale (TNF) - α , interleuchina (IL) -1, IL-4, IL- 5, IL-6, IL-8, IL-16, CCL-2, CCL- 3 e RANTES, transglutaminasi (TG) 2 sono stati identificati nella cute e nel sangue periferico dei pazienti con CSU¹⁹. Questi mediatori possono agire come chemioattraenti per eosinofili, neutrofili e cellule T. Infatti, la cute di soggetti affetti da orticaria presenta un infiltrato misto perivascolare costituito da monociti, eosinofili, basofili e principalmente cellule T CD4 +. Le citochine connesse alla via T helper 2 come IL-33, IL-25 e linfopoietina stromica timica (TSLP) insieme a IL-4 e IL-5 sono presenti nella cute orticariosa. Questa osservazione, insieme a precedenti dati sull'espressione di INF- γ e TNF α , suggerisce una risposta immunitaria mista Th2 / Th1²⁰. Numerosi altri mediatori come il fattore di crescita endoteliale vascolare, la matrice metalloproteinasi-9 e l'IL-6 sono stati trovati in elevata concentrazione nel sangue periferico

dei pazienti con CSU. Tuttavia, è necessario esaminare se questi fenomeni sono specifici o fanno parte di un microambiente infiammatorio generale.

Ricerche recenti si sono concentrate sul ruolo dei basofili nell'orticaria: sono state documentate in pazienti con CU sia basopenia ematica periferica sia alterata funzione dei FcεRI²¹. Le remissioni di malattia nei pazienti con CSU sono state associate ad un aumento del numero di basofili e al rilascio di istamina mediata da IgE.

Nei sieri dei pazienti con CSU, sono stati rilevati livelli aumentati di IL-31 rilasciata dai basofili, ne può favorire la chemiotassi e a sua volta stimola il rilascio di IL-4 e IL-13. L'aumentata espressione di CD63 sui basofili riscontrata nei pazienti con CSU è correlabile a sensibilizzazione allergica, autoreattività sierica e reattività basofila²². Nei pazienti con documentata CU si può notare una paradossa downregolazione del rilascio di istamina dai basofili triggerato da FcεRI / anti-FcεRI / anti-IgE²³. Inoltre, è stato dimostrato che il siero di pazienti con CSU attiva ha dimostrato avere una soppressa attività basofila del FcεRI, anche quando le IgE e le IgG erano deplete. Quindi se le alterazioni dei basofili nell'orticaria siano eventi patogeni o secondari è attualmente sotto studio.

Come evidenziabile da un esame microscopico dei pomfi orticariosi, alla degranulazione mastocitaria si accompagnano modificazioni vascolari (vasodilatazione, alterazione delle cellule endoteliali) nonché l'infiltrazione di diversi tipi di cellule infiammatorie (linfociti, polimorfonucleati neutrofili ed eosinofili).

Nei pazienti con CSU, l'eosinofilia è stata osservata nella pelle orticariosa e può persistere nella cute non lesionale. Gli eosinofili sono capaci di amplificare e di mantenere le reazioni cutanee flogistiche. Essi infatti, da un lato accrescono la quantità di istamina liberata dai mastociti, dall'altra provocano lesioni tissutali mediante la loro stessa degranulazione, che si associa al rilascio di enzimi a tossicità tissutale. È stato proposto un ulteriore ruolo degli eosinofili nella CU, si pensa che siano implicati nell'attivazione del sistema di coagulazione, tramite espressione del fattore tissutale²⁴.

Orticaria acuta

Numerosi alimenti possono provocare un'orticaria acuta. Tra questi, i più classici sono: pesci e frutti di mare, sedano crudo, frutti oleaginosi (noci, nocciole), albume d'uovo. I meccanismi coinvolti sono spesso di natura reaginica (IgE), ma possono anche essere non immunologici: è il caso della liberazione di istamina aspecificamente indotta (orticaria da fragole), o dalle orticarie causate da alimenti ricchi di istamina (formaggi fermentati), alimenti ricchi di amine biogene che rallentano il catabolismo dell'istamina (pesce, selvaggina), ad esempio. Se nell'orticaria acuta gli alimenti sono in causa nel 20-60% dei casi, in compenso essi giocano un ruolo soltanto nel 2-3% dei casi di orticaria cronica.

L'orticaria indotta da alcol è rara e non sembra essere associata ad un meccanismo allergico. I vini infatti contengono spesso solfiti, che si sono dimostrati essere in grado di scatenare orticaria e anafilassi, inoltre alcuni vini rossi possono contenere amine vasoattive, istamina compresa, che possono aggravare i sintomi.

Un'entità rara ma potenzialmente letale è l'orticaria o anafilassi alimentare da sforzo. In tal caso, lo sforzo scatena una reazione anafilattica indotta da un alimento ingerito circa 4 ore prima dell'attività fisica²⁵. Sono soprattutto i cereali a essere responsabili di questo tipo di reazioni.

L'orticaria acuta come reazione a farmaci è comune, e solitamente si scatena dopo alcune ore dalla somministrazione del farmaco in soggetti presensibilizzati. Ci sono inoltre forme di orticaria acuta non allergiche come quelle scatenate da molecole istaminoliberatrici (morfina, codeina, antibiotici come polimixine e vancomicina) e quelle scatenate da pseudoallergeni, ad esempio l'aspirina ed altri FANS, che inibendo il metabolismo dell'acido arachidonico da parte della COX1, facilitano la produzione di leucotrieni C4, D4 ed E4, e impediscono la sintesi di prostaglandina E2, un inibitore della degranulazione mastocitaria²⁶.

Gli ACE-inibitori possono essere causa di orticaria e angioedema. Infatti, agiscono inibendo l'enzima di conversione dell'angiotensina e la chinasi II, enzima quest'ultimo responsabile del catabolismo della bradichinina.

L'orticaria si può anche presentare in seguito ad infezioni virali aspecifiche, infezioni da EBV o HBV, *Anisakis*, faringiti streptococciche e raramente infezioni da *Campylobacter jejuni*²⁷.

Orticaria cronica spontanea

Nonostante il grande sforzo di ricerca degli ultimi 20 anni, l'eziologia e la patogenesi della CSU rimangono in gran parte poco chiare. Tuttavia, ci sono prove che indicano il coinvolgimento di diversi sistemi biologici tra cui l'autoimmunità, l'infiammazione, la coagulazione e l'autoallergia nei meccanismi che portano alla degranulazione di mastociti e basofili e quindi alla formazione di pomfi²⁸. Il meccanismo autoimmune si basa sulla presenza di autoanticorpi rivolti contro la subunità alfa del recettore ad alta affinità delle IgE (FcεRI) o contro IgE (in una minoranza di pazienti).

Anche altri autoanticorpi sono coinvolti nella patogenesi della CSU come gli autoanticorpi anti-CD23, il recettore delle IgE a bassa affinità (FcεRII), che contribuiscono all'attivazione degli eosinofili e alla degranulazione dei mastociti.

Nei pazienti che presentano autoanticorpi funzionali, si è inoltre osservata una significativa associazione con gli allotipi HLA DRB1*04 (DR4) e DQB1*0302 (DR8), implicati in altre patologie autoimmuni, in particolare la tiroidite. Una recente meta-analisi ha confermato l'associazione tra CU e autoimmunità tiroidea riportando una prevalenza più elevata di autoanticorpi tiroidei positivi nei pazienti con orticaria rispetto ai controlli sani. La presenza di IgE anti-TPO si riscontra fino al 54% dei pazienti con CU, e un recente studio ha suggerito un'attivazione dei mastociti autoallergici mediante IgE anti-TPO²⁹.

L'infiammazione è coinvolta nella fisiopatologia della CSU, come dimostrato dall'aumento dei diversi marcatori di infiammazione, come le metalloproteinasi, proteina sierica C reattiva, IL-6, recettore solubile IL-6, proteina cationica eosinofila (ECP), TNF- α , complemento e altri. Al contrario, le adipokine che influenzano le risposte immunitarie ed esercitano un effetto antinfiammatorio, come la lipocalina 2, hanno un'associazione negativa con l'attività della CU³⁰. Un nuovo meccanismo prospettato per la patogenesi della CSU è rappresentato dalla cosiddetta “autoallergia”, legata all'attività di autoanticorpi IgE funzionali rivolti contro autoantigeni. Alcune evidenze supportano il possibile coinvolgimento nell'orticaria cronica di alterazioni funzionali a carico di basofili e del sistema della coagulazione. Un recente studio di Yanase ha dimostrato che il rilascio di istamina intravascolare associato allo stimolo infettivo che produce attivazione del TLR, sinergizzano nello stimolare le cellule endoteliali nella liberazione del fattore tissutale con conseguente innesco della via estrinseca della coagulazione. I fattori della coagulazione attivati possono a loro volta attivare i recettori PAR su più tipi di cellule creando un'amplificazione dei mediatori pro-infiammatori ^{31,32}.

Asero e il suo gruppo hanno mostrato che nei pazienti con CSU, i livelli plasmatici del frammento di protrombina 1 fl 2 (PF1fl2), un polipeptide di circa 34 kD e il D-dimero sono più elevati rispetto ai pazienti sani e sono correlati alla gravità della malattia e alla risposta alle terapie. Questa teoria potrebbe spiegare la rapida comparsa di lesioni orticariose in associazione con infezioni batteriche e virali. È stato proposto un rapporto tra *Helicobacter pylori* e CSU, in quanto una componente proteica è in grado di indurre la degranulazione dei mastociti. I dati clinici sono controversi: alcuni studi hanno dimostrato che l'eradicazione di *Helicobacter* può migliorare la CSU, ma il verdetto è ancora incerto^{33,34}. Un recente studio ha mostrato un'associazione tra CSU e infezione da HHV-6. Pomfi lineari possono seguire la migrazione dell'*Ancylostoma* e degli *Strongiloides*. Sono anche stati riscontrati anticorpi contro la *Toxocara canis*, ma non c'è ancora prova di una correlazione causale.

1.5 Percorso diagnostico

Le linee guida EAACI/GA2LEN/EDF/WAO raccomandano l'utilizzo di un algoritmo diagnostico per distinguere tra CU e altre condizioni che possono presentarsi con pomfi o angioedema, o per distinguere i vari sottotipi di orticaria.

Dopo aver riconosciuto la natura orticariosa dell'eruzione è di primaria importanza accertarsi che questa non si iscriva nel quadro di uno shock anafilattico incipiente, cosa che richiederebbe il ricorso immediato alla terapia intensiva. È innanzitutto importante escludere le condizioni di orticaria vasculite e le sindromi autoinfiammatorie, anch'esse causa di pomfi. Solitamente possono essere distinte in base alla presentazione clinica dei pomfi, al coinvolgimento sistemico e mediante analisi di laboratorio.

L'orticaria acuta di solito non richiede un workup diagnostico, in quanto di solito è autolimitante. L'unica eccezione è il sospetto di orticaria acuta causata da un'allergia alimentare di tipo I in pazienti sensibilizzati o l'associazione con farmaci antinfiammatori non steroidei (NSAID). In questo caso, i test di allergia e l'educazione dei pazienti possono essere utili per consentire ai pazienti di evitare la riesposizione a fattori scatenati.

Il primo passo di fronte ad un paziente con sospetta orticaria cronica è l'esecuzione di una corretta anamnesi. Un'anamnesi dettagliata solitamente è sufficiente per fare diagnosi di orticaria e definirne il tipo. Elementi da prendere in considerazione durante l'anamnesi in caso di sospetto di orticaria cronica:

1 Durata dei segni e sintomi

- Quando sono comparsi la prima volta
- Frequenza e durata di esposizione a fattori scatenanti i pomfi
- Variazioni durante la giornata
- Manifestazione durante il fine settimana, in vacanza e/o viaggi all'estero

2 Sintomi fisici

- Forma, dimensione e distribuzione dei pomfi
- Associato angioedema
- Sintomi soggettivi associati alla lesione (ad esempio prurito, dolore)

3 Fattori scatenanti

- Agenti fisici o esercizio fisico
- Correlazione con il cibo

4 Anamnesi familiare e personale

- Storia familiare o personale di orticaria, atopia
- Precedenti o attuali allergie, infezioni, patologie internistiche, o altre possibili cause
- Patologie psicosomatiche o psichiatriche
- Eventi postoperatori, ad esempio dopo anestesia locale
- Patologie gastrointestinali
- Utilizzo di farmaci (ad esempio FANS)
- Correlazione con il ciclo mestruale
- Abitudine tabagica
- Attività lavorativa
- Hobbies
- Stress (eustress e distress)

5 Impatto sulla qualità della vita

- Qualità della vita in relazione all'orticaria e impatto emotivo

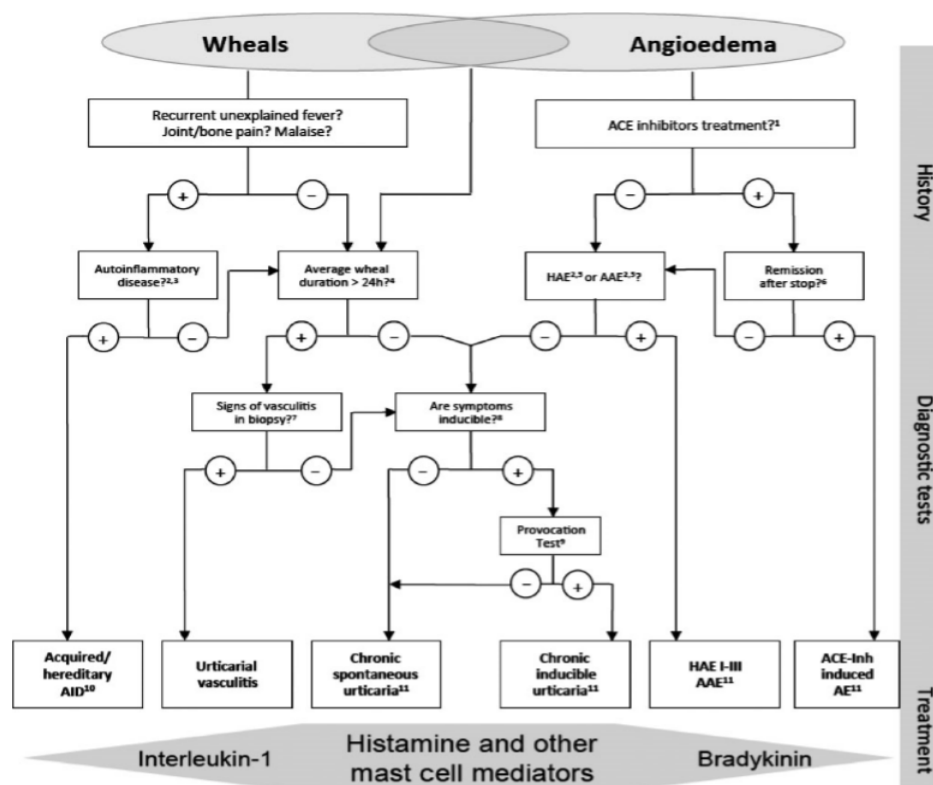
6 Precedenti test diagnostici o terapie

- Precedenti terapie e risposta alle terapie
- Precedenti procedure diagnostiche

Per le orticarie fisiche, il modello di distribuzione e la morfologia possono dare importanti indizi per identificare potenziali elementi trigger. Le orticarie fisiche, eccetto l'orticaria ritardata da pressione, compaiono generalmente 10 minuti dopo lo stimolo scatenante e regrediscono in un'ora. Le orticarie da contatto compaiono in mezz'ora e durano 1-2 ore. Alcune orticarie sistemiche come la malattia di Still e l'orticaria ritardata da pressione durano da 2 a 24 ore. L'orticaria vasculitica può durare più giorni.

La morfologia e la topografia delle lesioni forniscono a volte un aiuto: lesioni lineari localizzate spesso nelle zone di pressione in corso di dermatografismo; eruzione micropapulosa, a volte circondata da un alone rosato, in corso di orticaria colinergica e acquagenica; lesioni purpuriche, poco pruriginose, in corso di orticaria vasculitica.

Infine, la distribuzione può suggerire il meccanismo lesionale: fotodistribuzione nelle rare orticarie solari; lesioni palmo-plantari e del basso dorso nelle orticarie da pressione.



Algoritmo diagnostico per l'orticaria raccomandato dalle linee guida dell' EAACI/GA2LEN/EDF/WAO

2018

Per gli esami di laboratorio non vi è consenso quanto all'estensione degli accertamenti da eseguire; bisogna dunque effettuare scelte adeguate ai singoli casi e aggiungere opportunamente altri esami in funzione delle circostanze. Così, se esistono evidenti argomenti in favore di un'orticaria sistemica, sono raccomandati una biopsia cutanea per esame istologico e immunofluorescenza diretta. Sono consigliate valutazioni più generali come dosaggio di VES e PCR, emocromo con formula leucocitaria. Nell'orticaria la formula leucocitaria solitamente è normale; nel caso di un aumento dei livelli di alcuni tipi di cellule ematiche, ad esempio gli eosinofili, potrebbero essere richieste ulteriori indagini per valutare la presenza di atopia. Anche la VES e la PCR solitamente sono normali nell'orticaria; un aumento potrebbe essere indice di orticaria vasculite o una condizione autoinfiammatoria.

Se l'anamnesi e le manifestazioni associate suggeriscono un'orticaria da causa allergica o fisica, sono rispettivamente indicati una valutazione allergologica o il test di provocazione dell'orticaria fisica. In caso di attacchi ripetuti di angioedema, è necessaria la ricerca di un deficit quantitativo o funzionale di C1-INH.

Varie infezioni batteriche, virali, parassitarie o fungine sono state indicate come cause sottostanti di orticaria, ad esempio *H. pylori*, streptococchi, stafilococchi, *Yersinia*, *Giardia lamblia*, *Mycoplasma pneumoniae*, virus dell'epatite, norovirus, parvovirus B19, *Anisakis simplex*, *Entamoeba* spp, *Blastocystis* spp³⁵. La frequenza e la rilevanza delle malattie infettive variano considerevolmente tra i diversi gruppi di pazienti e le diverse aree geografiche. Ad esempio, *Anisakis simplex*, un nematode di pesce di mare, è stato ipotizzato come una possibile causa di orticaria spontanea acuta ricorrente in aree del mondo in cui il pesce crudo viene consumato frequentemente. Sono necessarie ulteriori ricerche per formulare raccomandazioni definitive sul ruolo delle varie infezioni nell'orticaria.

Non è suggerito nella diagnosi delle cause alla base dell'orticaria lo screening di routine per tumori maligni. Sebbene a Taiwan è stata riportata una prevalenza leggermente aumentata di

tumori in pazienti con CSU, non sono disponibili prove sufficienti per una correlazione causa effetto dell'orticaria con le malattie neoplastiche. È tuttavia indicato escludere i tumori maligni se l'anamnesi del paziente lo suggerisce (ad esempio improvvisa perdita di peso).

Attualmente, gli unici test generalmente disponibili per lo screening di autoanticorpi IgE contro FceR1 (il recettore IgE ad alta affinità) sono il test di iniezioni di siero autologo (ASST) e il test di attivazione basofila (BAT). L'ASST è un test di screening non specifico che valuta l'autoreattività all'iniezione di siero autologo³⁶. Un ASST positivo indica un sottogruppo di pazienti con un aumentato rischio di sviluppare orticaria determinata da cause endogene.

Pazienti con test positivo potrebbero aver bisogno di dosi più elevate di antistaminici o immunomodulatori per raggiungere il controllo della malattia. Pertanto, questo test è uno strumento utile nei pazienti che non rispondono alla terapia tradizionale. Tuttavia, il significato di un test negativo rimane poco chiaro e alcuni studi hanno dimostrato una bassa sensibilità dell'ASST con un alto tasso di falsi positivi; pertanto, l'ASST non è un test di prima linea.

Il BAT è un test che consiste nel mettere a contatto del siero del malato con basofili di un soggetto sano; la quantità di istamina liberata rappresenta la fissazione degli autoanticorpi sui recettori delle IgE. Questo test può aiutare a co-valutare l'attività della malattia nei pazienti con orticaria, nonché a diagnosticare l'orticaria autoimmune. Inoltre, il BAT può essere utilizzato come marker per la risposta alla ciclosporina A o omalizumab. È anche noto che i livelli di D-dimero sono significativamente più alti nei pazienti con CSU attiva e diminuiscono in base alla risposta clinica della malattia a omalizumab. La rilevanza di questo risultato non è ancora chiara e attualmente non è consigliabile misurare i livelli di D-dimero.

La diagnosi di CINDU dovrebbe basarsi sull'esclusione di diagnosi differenziali, sull'identificazione di fattori scatenanti, conferma mediante test di provocazione e definizione della soglia di evocabilità. Anche la presentazione clinica può aiutare a distinguere i sottotipi di CINDU³⁷. La forma più frequente di orticaria fisica è il dermografismo sintomatico, che si caratterizza per la comparsa di pomfi e prurito in seguito a sfregamento e grattamento della

cute³⁸. I test di provocazione e di soglia vengono solitamente eseguiti sulla porzione superiore del dorso o sulla superficie volare dell'avambraccio, il sito del test cutaneo deve essere privo di segni di infezione o infiammazione; viene utilizzato uno strumento smusso e liscio per sfregare la cute come una linguetta di legno. La risposta è considerata positiva se entro 10 minuti dalla provocazione è presente prurito palpabile. Il dermatografometro graduato a molla è uno strumento utile perché permette di applicare varie pressioni (20-60 g/mm²) fungendo anche da test per la soglia di scatenamento alla provocazione. Sempre per definire quest'ultima, un metodo alternativo è il FricTest, che consiste in uno strumento a punte multiple che vengono sfregate contemporaneamente sulla cute³⁹.

L'orticaria ritardata da pressione si manifesta in seguito ad una pressione prolungata (cinture di sicurezza, vestiti, borse, ecc.) e può presentarsi in associazione alla CSU. Si può diagnosticare con il "test del sacchetto di sabbia", eseguito utilizzando 15 kg di pesi fissati a una cinghia applicata sulla spalla, sulla coscia o sull'avambraccio per 15 minuti e osservando il sito nelle successive 24 ore. Questa tecnica non è standardizzata e non è riproducibile come altri metodi. In passato si utilizzavano anche barre metalliche di differente peso appoggiate alla cute. Il test di provocazione è considerato positivo quando si nota un gonfiore palpabile circa 6 ore dopo l'applicazione dello stimolo. Oggi il metodo più semplice e conveniente è l'uso del dermatografometro che può essere regolato per applicare differenti entità di pressione (100 g/mm²) e richiede solo 70 secondi di tempo⁴⁰.

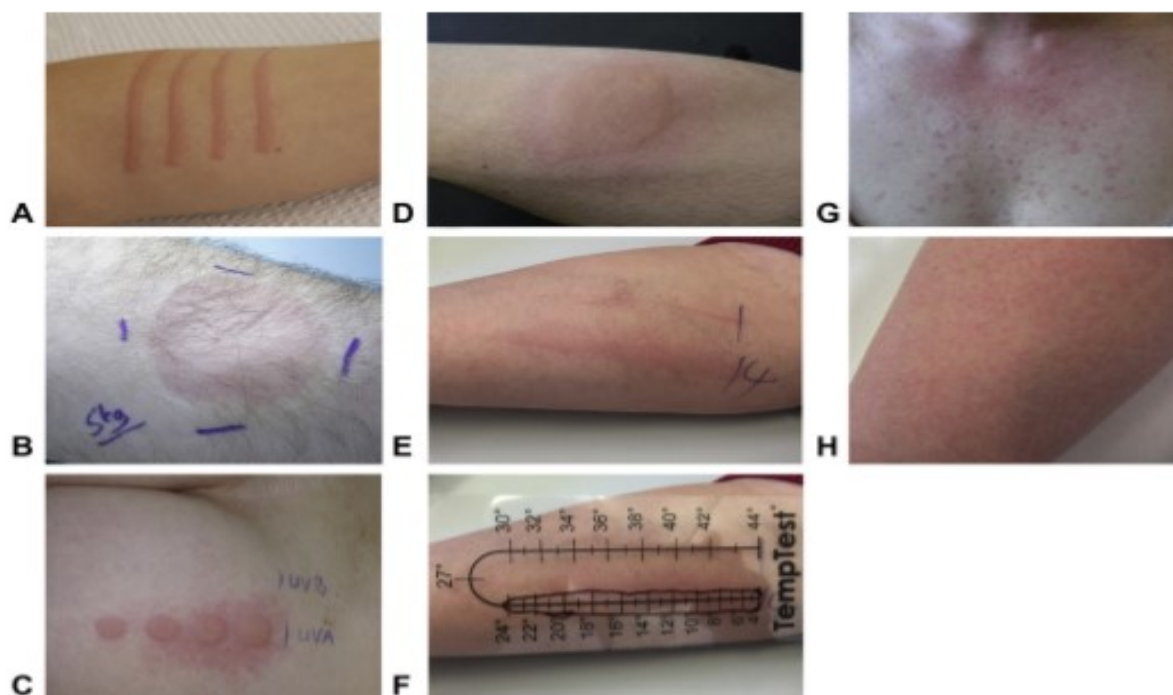
L'orticaria da contatto freddo può essere scatenata dall'esposizione a basse temperature e successivo riscaldamento della cute⁴¹. Questo può essere confermato semplicemente valutando se applicando per 5 minuti un cubetto di ghiaccio in scioglimento sulla cute dell'avambraccio del paziente, si scatena una reazione orticarioide. Il ghiaccio dovrebbe essere in fase di scioglimento, sotto gli 0°C, per evitare di danneggiare la cute e dovrebbe essere posto in un sacchetto di plastica⁴². Esistono inoltre dei kit per il test di stimolo da contatto con il freddo (ad esempio il TempTest) che permettono di definire la soglia di temperatura critica.

L'orticaria solare è scatenata dall'esposizione alla luce UV e può essere confermata con test di provocazione usando un simulatore di luce solare, applicando UVA (fino a 6 J/cm²) e UVB (fino a 0-006 J/cm²) a delle porzioni di cute a livello delle natiche. Solitamente la risposta orticarioide si manifesta nel giro di 10 minuti.

L'angioedema vibratorio, anche se raro, può essere diagnosticato mediante l'utilizzo di un miscelatore vortex a 1000 rpm applicato per 10 minuti sulla superficie volare dell'avambraccio.

L'orticaria colinergica può essere indotta da un aumento della temperatura corporea interna tramite esercizio fisico o il riscaldamento passivo, ad esempio in caso di bagno in acqua calda.

Per porre diagnosi si dovrebbe far eseguire un esercizio fisico moderato adeguato all'età e alle condizioni generali del paziente (indossare indumenti caldi in una stanza calda facilita il test di provocazione). Il test è positivo se si osserva la tipica eruzione cutanea nell'arco di 10 minuti e in tal caso bisognerebbe far seguire un'immersione in acqua a 42°C per 15 minuti per incrementare la temperatura corporea di oltre 1°C. Se risultasse positivo il test ergometrico ma non il test dell'acqua calda, questo indicherebbe una diagnosi di orticaria indotta da esercizio fisico. Recentemente è stato introdotto un nuovo test ergometrico, caratterizzato da un controllo standardizzato delle pulsazioni, il paziente è seduto su una bicicletta e viene istruito a pedalare in maniera controllata cioè accelera o rallenta la loro velocità di pedalata per ottenere un aumento della frequenza del polso di 3 battiti al minuto fino a un aumento massimo finale di 90 battiti al minuto al di sopra del livello iniziale per 30 minuti. Quest'ultimo è un test utile sia come test di provocazione sia per la valutazione della soglia di evocabilità e della severità della malattia.



A, Symptographic dermographism. B, Delayed pressure urticaria. C, UV-induced urticaria. D, Cold urticaria E, Cold urticaria induced F, Cold urticaria G, Cholinergic urticaria. H, Cholinergic urticaria.

L'orticaria da contatto può manifestarsi in vario modo, da prurito o bruciore localizzato nel punto di contatto con l'agente scatenante fino all'anafilassi. Può essere classificata come immunologica, mediata dalle IgE e dall'istamina a rapida insorgenza, o non immunologica, non mediata da IgE o da istamina e a lenta insorgenza. Queste due forme potrebbero associarsi a cause differenti e per confermare di quale tipo di orticaria si tratti vengono eseguiti patch test e i prick test, che si positivizzeranno rispettivamente nelle forme non immunomediata e nelle immunomediata⁴³. Molto utili possono essere anche quei prick test in cui si utilizzano i potenziali trigger (ad esempio frutta, guanti in lattice ecc.) applicati direttamente sulla cute.

Per quanto riguarda i test di laboratorio non ce ne sono di raccomandati specificamente per la CINDU, tranne ematocrito, VES e PCR nell'orticaria da freddo per valutare la possibilità di una sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo, e le crioglobuline per una forma secondaria di orticaria da contatto freddo. Sono indispensabili ulteriori studi per identificare molecole e marker immunologici specifici per i vari sottotipi.

1.6 Valutazione dell'attività di malattia

L'orticaria esercita un profondo impatto sulla qualità della vita dei pazienti affetti, con conseguenze negative sugli aspetti oggettivi o soggettivi. Si è in particolare dimostrato che la qualità della vita dei pazienti con CU è compromessa a livelli simili a quelli riscontrabili in pazienti cardiopatici in attesa di sottoporsi a intervento di bypass coronarico. L'intensità e l'imprevedibilità della sintomatologia possono interferire fortemente sulle comuni attività quotidiane e sulla qualità e quantità del sonno, oltre che fungere da situazioni stressogene potenzialmente in grado di peggiorare, a loro volta, altri aspetti della sfera fisica o psichica.

Patient-reported outcome measures (PROM) sono essenziali per ottimizzare la gestione della CU. Sono anche di fondamentale importanza per valutare gli effetti dei protocolli di trattamento negli studi clinici. Negli ultimi anni sono stati sviluppati PROM specifici per la malattia per CU table(2).

Table 2. PROMs in CSU and areas of use

	UAS	CU-Q2oL	UCT	AAS	AE-QoL	AECT
Applicable in patients with:						
Wheals and no angioedema	+	+	+	–	–	–
Wheals and angioedema	+	+	+	+	+	+
No wheals and angioedema	–	–	+	+	+	+
Number of items	2	23	4	5	17	4
Retrospective assessment (recall period)	–	+	+	–	+	+
		2 weeks	4 weeks		4 weeks	4 weeks 3 months
Prospective assessment (frequency)	+	–	–	+	–	–
	1× or 2×/day			1×/day		
MCID	11	3–15 ³	3	8	6	not yet established
Cost-free for:						
Patient management	+	+	+	+	+	+
Academic research	+	+	+	+	+	+
Industry studies	+	–	–	–	–	–
Language/country versions available ^{1,2}	+	Italian, German, Greek, Hebrew, Korean, Persian, Polish, Portuguese, Spanish, Thai, Turkish	>20 language versions available ²	>70 language versions available ²	>25 language versions available ²	German, American English

AAS, Angioedema Activity Score; AECT, Angioedema Control Test; AE-QoL, Angioedema Quality of Life Questionnaire; CSU, chronic spontaneous urticaria; CU-Q2oL, Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire; MCID, minimal clinically important difference; PROMs, patient-reported outcome measures; UAS, Urticaria Activity Score; UCT, Urticaria Control Test. ¹The UAS is available in several languages. The original source is the EAACI/GA²LEN/EDF/WAO urticaria guideline. Due to its easy structure, the UAS is usually translated but not formally linguistically validated. ²For more details with regard to available language versions of the AAS, AE-QoL, UCT, and AECT go to www.moxie-gmbh.de. Additional language/country versions may be or are in preparation; for more information, please contact Moxie at info@moxie-gmbh.de. ³The MCID of the CU-Q2oL has been assessed in two independent studies performed in different patient collectives in Europe and Asia. While one study found an MCID of 3 points [46], the MCID identified in the other study was higher with 15 points [134].

I PROM valutano l'attività, l'impatto o il controllo della malattia. L'attività della malattia (il carico di sintomi), l'impatto della malattia (la compromissione della qualità della vita [QoL]) e il controllo che i pazienti hanno sulla loro malattia sono concetti collegati. Un'alta attività di malattia spesso comporta bassi livelli di qualità e bassi livelli di controllo della malattia. Tuttavia, l'attività della malattia è moderatamente correlata alla compromissione della QoL nei pazienti con CSU. In altre parole, alcuni pazienti mostrano una QoL marcatamente alterata sebbene il loro carico di sintomi sia piuttosto basso. Altri pazienti mostrano un'elevata attività della malattia, ma solo QoL moderatamente elevato. Le ragioni di ciò sono in gran parte sconosciute, ma possono includere la presenza o l'assenza di strategie efficaci per fronteggiare la malattia o di comorbidità, come la depressione e l'ansia, che sono comuni nei pazienti con CU⁴⁴. Ciò che è chiaro, tuttavia, è che gli obiettivi di un trattamento efficace, ovvero l'assenza di segni e sintomi, la normalizzazione della QoL e il controllo completo, sono meglio raggiunti se valutati con strumenti adeguati. Nei pazienti con pomfi (con o senza angioedema), Urticaria Activity Score (UAS), the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CUQ2oL) Urticaria Control Test (UCT) sono le PROM migliori per misurare rispettivamente l'attività, l'impatto e il controllo della malattia.

Nei pazienti con angioedema predominante (con o senza pomfi) dovrebbe essere utilizzati Angioedema Activity Score (AAS), Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) e Angioedema Control Test (AECT).

L'UAS (Urticaria Activity Score) è un punteggio convalidato che si basa su due parametri: la severità del prurito (ISS) e il numero di pomfi. Si raccomanda di documentare l'attività della malattia utilizzando il UAS per un periodo di 7 giorni, in modo da ottenere lo score dell'intera settimana (UAS7) che può andare da 0 a 42. L'utilizzo di quest'ultimo da parte del paziente per valutare i pomfi ed il prurito permette di ottenere informazioni semiquantitative sull'andamento dell'attività della malattia tra una visita e l'altra e permette di definire i cambiamenti dell'intensità della presentazione e i possibili trigger.

I limiti del UAS7 è che può essere registrato solo a posteriori, non è valido per la valutazione dell'angioedema né per la CINDU e non è stato validato nei bambini, sebbene sia stata riportata una versione modificata. Mediante il DLQI (Dermatology Life Quality Index) si è visto inoltre che il UAS7 che si correla bene anche con la QoL (Quality of Life) del paziente.

Il CU-Q2oL è lo strumento raccomandato dalle linee guida per valutare la compromissione della QoL in pazienti con CSU ed è disponibile in molte lingue. Il questionario CU-Q2oL permette di definire aspetti fisici, emotivi e pratici della condizione mediante una valutazione di 2 settimane. Vengono rilevati 23 parametri riguardanti 6 ambiti: capacità funzionali, sonno, prurito/disagio, stato mentale, gonfiore/alimentazione, limitazioni/aspetto⁴⁵. I pazienti assegnano un punteggio da 0 (mai) a 4 (molto spesso) ad ogni parametro in ciascun ambito e lo score totale del CU-Q2oL (0-100) viene calcolato dividendo la somma dei punti di tutti i parametri per lo score totale possibile di tutti i parametri e moltiplicato il risultato per 100.

CU-Q2oL ha dei limiti: non è stato specificamente progettato per valutare la compromissione della QoL dovuta all'angioedema, e quindi non è utile nei pazienti con CSU prevalentemente affetti da angioedema. Inoltre, non esiste una versione per l'uso nei bambini e non è adatta per le CINDU. Invece, uno strumento convalidato per definire la capacità di controllo della malattia (nell'arco delle precedenti 4 settimane) è l'UCT (Urticaria Control Test), un questionario che si basa sulla valutazione del controllo dei segni e sintomi della malattia, miglioramento della QoL, efficacia del trattamento, e controllo globale della malattia. A ciascun parametro può essere dato un punteggio da 0 a 4, con una somma che può essere al massimo di 16 e che indica il completo controllo della malattia, mentre uno score sotto 11 definisce uno scarso controllo mentre un punteggio maggiore di 12 punti indica una malattia ben controllata⁴⁶.

L'UCT è fortemente correlato all'UAS, ha alti livelli di validità e affidabilità e identifica accuratamente i pazienti con malattia insufficientemente controllata.

L'AAS è lo strumento migliore per valutare l'attività di malattia nei pazienti con CSU che presentano angioedema ricorrente senza pomfi o nei pazienti in cui l'angioedema è il fattore

predominante. I pazienti documentano ogni giorno per 4 settimane (AAS28) la presenza o meno di angioedema nelle ultime 24 ore, e in caso di insorgenza dell'angioedema riportano la risposta a cinque domande riguardanti l'insorgenza, la severità dell'angioedema, il suo aspetto e l'impatto sulle attività quotidiane. L'AAS mostra alti livelli di validità e permette di classificare la malattia come lieve (~25 punti), moderata (~60 punti) o severa (~80).

Nei pazienti con angioedema ricorrente il questionario AE-QoL permette di definire se c'è un miglioramento della QoL mediante la valutazione di sintomi specifici per un periodo di 4 settimane. Vengono esaminati 4 ambiti: capacità funzionale, stanchezza/umore, paura/vergogna e nutrizione (Fig4). I pazienti assegnano un punteggio da 0 (mai) a 4 (molto spesso) a ciascun parametro e lo score totale AE-QoL (0-100) si calcola dividendo la somma dei punti di tutti i parametri e moltiplicando il risultato per 100.

L'AECT è un nuovo strumento che quantifica il controllo della malattia nei pazienti con CSU affetti da angioedema e in quelli con altre forme di angioedema ricorrente. Esistono due versioni, una con un periodo di richiamo di 4 settimane e una con un periodo di richiamo di 3 mesi. L'AECT consiste, come l'UCT, di sole quattro domande. È facile da amministrare, facile da completare e facile da assegnare. Per pazienti con la CINDU si può ricorrere all'UCT per valutare il controllo della malattia. L'attività di malattia è valutata testando i pazienti alla ricerca delle loro soglie trigger. I pazienti con bassa attività della malattia hanno soglie di innesco elevate e viceversa. Le misurazioni della soglia trigger per la determinazione dell'attività della malattia possono essere integrate all'uso di punteggi relativi all'attività della malattia specifici per CINDU come il punteggio di attività dell'orticaria colinergica, che devono essere convalidati. I punteggi relativi all'attività della malattia per le CINDU tengono conto dell'esposizione giornaliera effettiva dei pazienti a fattori scatenanti rilevanti. Sono disponibili questionari QoL specifici per alcuni tipi di CINDU, ad esempio il questionario sulla qualità di vita in pazienti con orticaria colinergica.

1.7 Comorbidità

La CSU si può associare alla presenza di numerose comorbidità (depressione/ansia, patologie autoimmuni, disfunzioni tiroidee, dismetabolismi, condizioni di atopia o infezioni), che devono essere considerate durante la diagnosi e nel trattamento di questi pazienti, in quanto condizioni come la depressione possono avere ulteriore impatto sulla QoL.

Le infezioni includono quelle del tratto gastrointestinale come l'infezione da *H. pylori* o le infezioni batteriche del rinofaringe che se diagnosticate dovrebbero essere trattate in modo appropriato (pur non essendo ancora chiara l'associazione tra CU e infezione da *H. pylori*, quest'ultimo è associato a un aumentato rischio di cancro gastrico).

I parassiti intestinali, una rara possibile causa di CSU nei paesi industrializzati, dovrebbero essere eliminati. In passato, la candidosi intestinale era considerata una causa di CSU, ma i risultati più recenti non supportano un significativo ruolo causativo. Oltre alle malattie infettive, i processi infiammatori cronici dovuti a diverse altre malattie sono stati identificati come potenzialmente scatenanti la CSU. Ciò vale in particolare per la gastrite, l'esofagite da reflusso o l'infiammazione del dotto biliare o della cistifellea. Tuttavia, analogamente alle infezioni, non è facile discernere se una di queste sia una causa rilevante di CSU ma queste patologie dovrebbe essere trattate perché associate allo sviluppo di tumori maligni.

Infine, la CU si può associare a disturbi autoimmuni, ad es. la tiroidite di Hashimoto e il lupus eritematoso sistemico (LES).

1.8 Terapia

L'obiettivo è curare la malattia fino alla sua scomparsa.

Strategia fondamentale nel trattamento dell'orticaria, così come nella maggior parte delle condizioni allergiche, è l'eliminazione dei fattori scatenanti, qualora conosciuti oppure l'identificazione e l'eliminazione delle cause sottostanti. L'identificazione di una causa è tuttavia difficile nella maggior parte dei casi, ad esempio le infezioni possono essere una causa, un fattore aggravante o non essere correlate. L'unica prova definitiva della natura causale di un sospetto agente o fattore scatenante è la remissione dei sintomi dopo l'eliminazione e il ripetersi dei sintomi a seguito di una riesposizione con un test di provocazione in doppio cieco⁴. Quando si sospetta che siano implicati farmaci dovrebbero essere omessi del tutto o sostituiti da un'altra classe di agenti. I farmaci che causano reazioni di ipersensibilità non allergiche (i prototipi sono FANS) non possono solo suscitare, ma possono anche aggravare una CSU preesistente, in modo che l'eliminazione in quest'ultimo caso migliorerà solo i sintomi in alcuni pazienti.

Per il trattamento delle CINDU è auspicabile evitare gli stimoli fisici, ma è un obiettivo molto difficile da raggiungere. Informazioni dettagliate sulle proprietà fisiche del rispettivo stimolo trigger dovrebbero rendere il paziente sufficientemente informato per riconoscere e controllarne l'esposizione nella vita quotidiana. Tuttavia, in molti pazienti, la soglia trigger è bassa e l'evitamento totale è praticamente impossibile.

L'allergia alimentare mediata da IgE è molto raramente la causa di CSU. Se diagnosticata, gli allergeni alimentari specifici devono essere omessi per quanto possibile, il che porta a una remissione entro meno di 24 ore. In alcuni pazienti con CSU sono state osservate reazioni pseudoallergiche (reazioni di ipersensibilità non IgEmediate) agli alimentari o agli additivi alimentari. In questi pazienti una dieta priva di pseudoallergeni o una dieta a basso contenuto di istamina può migliorare i sintomi. Queste diete sono controverse e l'efficacia non è ancora

stata dimostrata in studi in doppio cieco controllati con placebo. Tuttavia, quando utilizzate, devono essere generalmente mantenute per un minimo di 2-3 settimane prima che vengano osservati effetti benefici. Tuttavia, va sottolineato che questo tipo di trattamento richiede pazienti cooperativi e le percentuali di successo possono variare considerevolmente a causa delle differenze regionali nelle abitudini alimentari e dietetiche. Sono comunque necessarie ulteriori ricerche.

Indurre la tolleranza può essere utile in alcuni sottotipi di orticaria, come ad esempio per l'orticaria da freddo, l'orticaria colinergica e l'orticaria solare, in quest'ultima la terapia con UV-A si è dimostrata efficace entro 3 giorni. Tuttavia, l'induzione della tolleranza dura solo pochi giorni, e quindi richiesta un'esposizione giornaliera allo stimolo a livello di soglia. L'induzione e il mantenimento della tolleranza spesso non sono accettati dai pazienti (nel caso dell'orticaria fredda sono necessari per raggiungere questo obiettivo bagni/docce fredde giornaliere).

La riduzione diretta degli autoanticorpi funzionali mediante la plasmateresi ha dimostrato di essere di beneficio temporaneo in alcuni pazienti⁴⁷. A causa dell'esperienza limitata e dei costi elevati, questa terapia è suggerita per i pazienti con CSU autoanticorpo-positivi che non rispondono a tutte le altre forme di trattamento.

Secondo le linee guida EAACI/WAO il trattamento farmacologico di prima linea consiste in dosi approvate dall'FDA di antistaminici di seconda generazione sia per il loro profilo di sicurezza che per la provata efficacia nel controllare i sintomi dell'orticaria. L'uso continuo di H1-antistaminici in CU è supportato non solo dai risultati del trial clinico, ma anche dal meccanismo di azione di questi farmaci, sono agonisti inversi con affinità preferenziale per lo stato inattivo dell'istamina H1-recettore e stabilizzando questa conformazione, spostando l'equilibrio verso lo stato inattivo. Come detto nella patogenesi, molti sintomi dell'orticaria sono mediati principalmente dall'azione dell'istamina sui recettori H1 situati sulle cellule endoteliali e sui nervi sensoriali. Tuttavia, possono essere coinvolti anche altri mediatori di

mastociti (PAF, leucotrieni, citochine) e un infiltrato cellulare pronunciato tra cui basofili, linfociti ed eosinofili. Questi possono rispondere completamente ad una breve trattamento con corticosteroidi ma possono essere relativamente refrattari agli antistaminici.

Queste considerazioni generali sulla farmacoterapia si riferiscono a tutte le forme di orticaria acuta e cronica. La differenza tra orticaria spontanea e CINDU è, tuttavia, che in alcune forme di orticaria fisica, ad esempio l'orticaria fredda invece del trattamento continuo, può essere utile un trattamento su richiesta. In particolare, se il paziente è a conoscenza di un trigger programmato come l'esposizione al freddo prevista, durante una nuotata in estate, l'assunzione di un antistaminico 2 ore prima dell'attività potrebbe essere sufficiente.

Gli antistaminici di prima generazione hanno effetti anticolinergici e azione sedativa sul sistema nervoso centrale (SNC) e sono state descritte molte interazioni con alcol e farmaci come analgesici, ipnotici, sedativi e antidepressivi. Possono anche interferire con il sonno con movimento rapido degli occhi (fase REM) e impattano sull'apprendimento e sulle prestazioni. Gli effetti collaterali degli antistaminici H1 di prima generazione sono più pronunciati per la prometazina, difenidramina, ketotifene e clorfenamina⁴⁸. Per questi motivi si consiglia di non utilizzare più antistaminici di prima generazione. Non tutti gli antistaminici sono stati testati specificamente nell'orticaria, ma sono disponibili numerosi studi ad esempio per cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, ebastina, rupatadina e bilastina. Tuttavia, ad oggi mancano studi clinici che confrontino l'efficacia e la sicurezza dei moderni antistaminici H1 di seconda generazione nell'orticaria.

La terapia di seconda linea consiste nell'aumentare la dose degli anti-H1 di seconda generazione fino a quattro volte la dose raccomandata. La somministrazione di antistaminici fino a quadruplicare i dosaggi raccomandati dai produttori controllano i sintomi in gran parte dei pazienti con orticaria ma sono necessari trattamenti alternativi per i restanti pazienti che non rispondono. Prima di passare a una terapia alternativa, si consiglia di attendere 1-4 settimane per consentire la piena efficacia. Poiché la gravità dell'orticaria può variare e la

remissione spontanea può verificarsi in qualsiasi momento, si consiglia inoltre di rivalutare la necessità di un trattamento farmacologico continuato o alternativo ogni 3-6 mesi.

Omalizumab ha dimostrato di essere molto efficace e sicuro nel trattamento della CSU e della CINDU a dosi da 150 a 300 mg al mese⁴⁹. La dose raccomandata in CSU è di 300 mg ogni 4 settimane⁵⁰. Il dosaggio è indipendente dal numero delle IgE nel siero.

La ricerca attuale sta affrontando le domande su quando omalizumab potrebbe essere sospeso o su come ridurre la dose se e quando si ottiene una risposta soddisfacente.

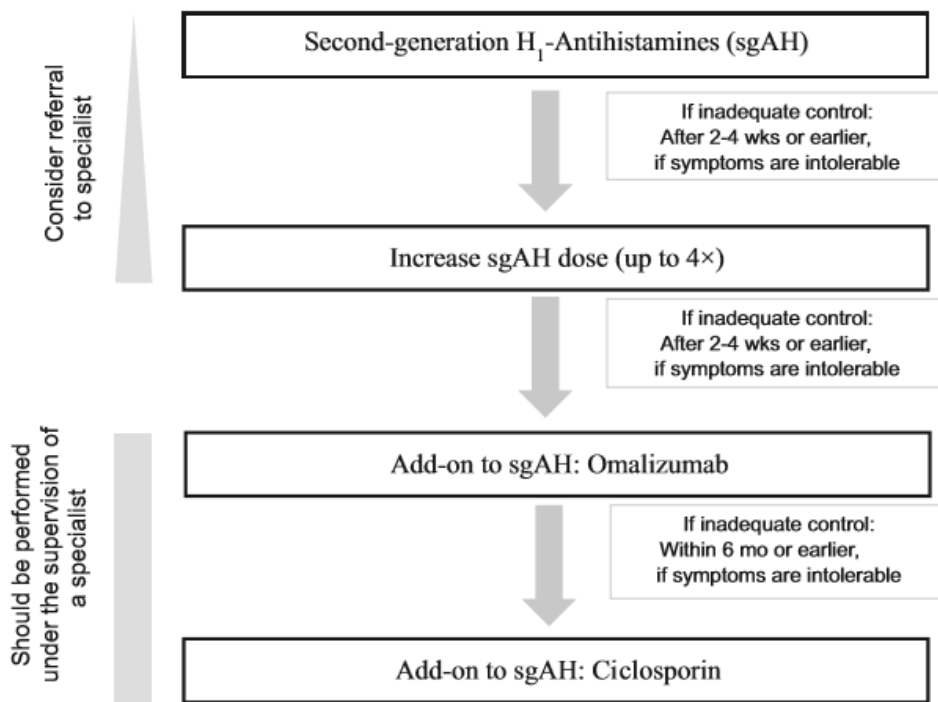
La ciclosporina A ha un effetto moderato diretto sul rilascio dei mediatori dei mastociti. L'efficacia della ciclosporina A in combinazione con un antistaminico H1 di seconda generazione è stata dimostrata in studi controllati con placebo e in studi controllati aperti, ma questo farmaco non può essere raccomandato come trattamento standard a causa di una maggiore incidenza di effetti avversi⁵¹. La ciclosporina A è offlabel per l'orticaria ed è raccomandata solo per i pazienti con malattia grave refrattaria a qualsiasi dose di antistaminico e omalizumab in associazione. Tuttavia, la ciclosporina A ha un rapporto rischio / beneficio migliore rispetto all'uso a lungo termine di steroidi.

Il livello di evidenza dell'efficacia degli antagonisti del recettore dei leucotrieni nell'orticaria è basso ma migliore per montelukast.

Nella terapia dell'orticaria gli steroidi topici non sono utili (con la possibile eccezione dell'orticaria da pressione sulle piante dei piedi come terapia alternativa ma con bassa evidenza). Per i corticosteroidi sistemici sono necessarie dosi tra 20 e 50 mg/die per il prednisone con conseguenti effetti collaterali associati all'uso a lungo termine. È fortemente raccomandato il non impiego a lungo termine di corticosteroidi al di fuori delle cliniche specializzate. Per l'orticaria acuta e le esacerbazioni acute della CSU, un breve ciclo di corticosteroidi orali (fino a un massimo di 10 giorni), può tuttavia essere utile per ridurre la durata/ attività della malattia^{52,53}.

Ad eccezione dell'omalizumab e della ciclosporina A, che hanno entrambe restrizioni a causa del loro costo elevato, molti dei metodi alternativi di trattamento, come le combinazioni di moderne antistaminici H1 di seconda generazione con antagonisti del recettore dei leucotrieni, si basano su studi clinici con bassi livelli di evidenza.

In base al livello di evidenza, le opzioni di trattamento consigliate di terza e quarta linea sono quindi limitate (vedere la figura 2 dell'algoritmo).



Algoritmo diagnostico per il trattamento dell'orticaria raccomandato dalle linee guida dell' EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2018

Gli H₂-antagonisti e il dapstone, raccomandati nelle precedenti versioni delle linee guida, ora hanno poche prove di efficacia per mantenerli raccomandabili nell'algoritmo ma possono comunque avere rilevanza in quanto sono molto convenienti in alcuni sistemi sanitari più limitati. Sulfasalazina, metotrexate, interferone, plasmaferesi, fototerapia, immunoglobuline per via endovenosa e altre opzioni di trattamento hanno poche prove di efficacia, ma nonostante la mancanza di risultati da studi clinici, tutti questi farmaci possono essere utili per singoli pazienti in un contesto clinico appropriato.

1.9 Biomarcatori

La CSU è una malattia eterogenea con una grande varietà di caratteristiche cliniche, fattori associati e grado di risposta ai farmaci. Pertanto, potrebbe essere informativo e clinicamente importante identificare i biomarcatori in grado di classificare i pazienti in base al loro fenotipo, identificando eventualmente i meccanismi immunologici sottostanti (che distinguono l'endotipo), stratificare i pazienti in base alla loro caratteristiche e prognosi e identificare i migliori rispondenti a qualsiasi terapia, in particolare a omalizumab.

Nonostante i numerosi studi che riportano differenze nei biomarcatori tra sottogruppi di pazienti con CSU, solo poche variabili sembrano abbastanza significative da essere utilizzate come possibili biomarcatori fenotipici/endotipici. I pazienti con ASST positivo, ad esempio, sono spesso caratterizzati da una riduzione della conta basofila e da livelli elevati di IgG anti-FcεRI, mentre prove più deboli associano pazienti ASST positivi a livelli ematici più elevati di IL-17 e volume piastrinico medio (MPV)⁵⁴. Il vero significato clinico di distinguere i pazienti tramite queste variabili è ancora sconosciuto e quindi clinicamente irrilevante.

Finora non è stato possibile definire fenotipi o endotipi precisi di CSU e sono necessari ulteriori studi per capire se esistono realmente e se l'eventuale classificazione in sottogruppi potrebbe migliorare la gestione dei pazienti.

Lo studio PURIST ha cercato di classificare i pazienti affetti da CSU identificando i pazienti con orticaria cronica autoimmune (aiCSU) in base alla positività al test di iniezioni di siero autologo (ASST), il test di attivazione basofila (BAT) e al riscontro di IgG anti-FcεRI e/o IgE. Per ora, questi criteri non sono stati applicati insieme per definire uno specifico sottogruppo di CSU⁵⁵. Di conseguenza, le caratteristiche cliniche e potenziali biomarcatori di aiCSU rimangono sconosciute.

La mancanza di biomarcatori clinici e di laboratorio in grado di definire la gravità e la prognosi della malattia fa sì che sia fondamentale analizzare e rilevare le possibili caratteristiche che

possono, utilizzate da sole o in un punteggio multiparametrico, prevedere la storia della malattia.

Diversi studi hanno descritto diversi indicatori clinici di gravità e prognosi; pochi set di dati mostrano come l'età possa essere inversamente associata alla gravità della malattia; meno anziano è il paziente, meno grave è la malattia. Essere donne sembra essere un fattore predittivo di tempi di remissione più lunghi⁵⁶ e di compromissione della qualità della vita⁵⁷; infatti l'orticaria si ripresenta spesso dopo la pubertà, è aggravata dalla gravidanza e potrebbe essere riattivata dalla contraccettazione ormonale⁵⁸. Tuttavia, si ritiene che gli ormoni sessuali non siano un fattore patogeno, ma solo un fattore scatenante in un piccolo sottogruppo di pazienti.

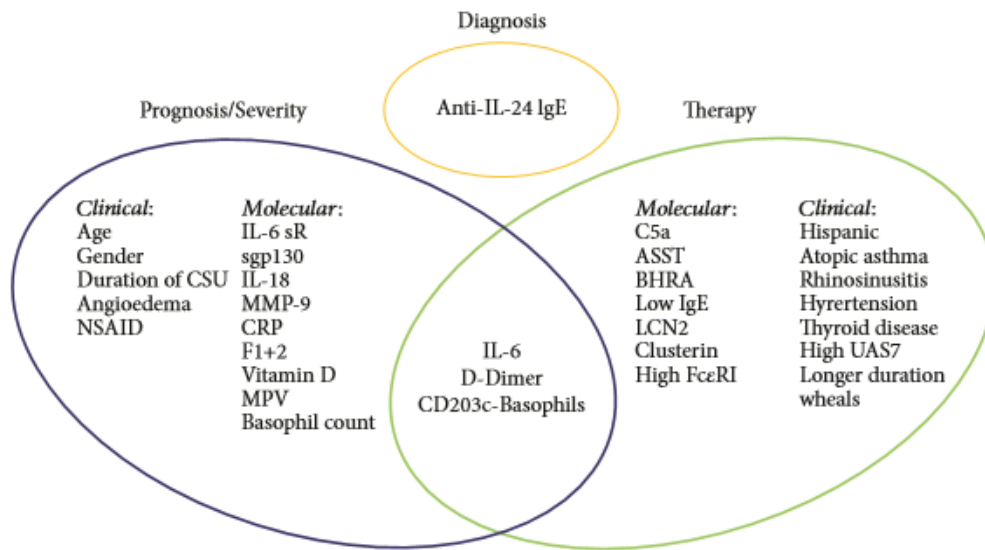
La durata dell'orticaria è stata definita come un altro fattore correlato alla gravità; infatti, dopo la prescrizione di una terapia efficace, si osserva un miglioramento maggiore nella malattia con una durata inferiore a un anno rispetto a una malattia con un periodo più lungo.

La presenza di angioedema è stata analizzata da diversi gruppi ed è stata identificata come un fattore strettamente correlato a una prognosi meno favorevole⁵⁹.

Vi sono poche prove riguardo a un legame tra un ASST positivo e malattia grave. Al contrario, le esacerbazioni che si verificano con l'uso di aspirina o di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono state ampiamente descritte come correlate a una malattia più grave e cronica⁶⁰.

Un evidente indicatore clinico di gravità è la mancanza di risposta al trattamento. Un ampio numero di studi dimostra come l'incapacità di rispondere agli antistaminici ad alte dosi, fino a quattro volte la dose abituale come indicato dalle linee guida, sia correlata a CSU grave⁶¹. Questi pazienti di solito richiedono omalizumab o altri agenti immunosoppressori come trattamento di seconda linea.

Sfortunatamente, non ci sono marker che possano aiutare a prevedere una scarsa risposta alla terapia di prima linea.



Il dosaggio di biomarcatori molecolari nel sangue è uno strumento che aiuta a misurare la gravità della malattia e a prevederne l'evoluzione.

Oggi uno dei biomarcatori più importanti è la proteina C-reattiva (CRP). Diversi studi hanno concluso che i suoi livelli erano elevati nei pazienti con CSU rispetto ai controlli sani⁶².

Kolkhir et al. ha dimostrato retrospettivamente su un'ampia coorte di pazienti con CSU come alti valori siano associati all'attività dell'orticaria, alla compromissione della qualità di vita, al ASST e all'ipertensione arteriosa. Inoltre, alcune prove nella letteratura scientifica sottolineano la correlazione tra orticaria acuta ma anche orticaria di recente insorgenza e livelli di CRP, suggerendo l'uso di questo esame del sangue come marker di malattia di breve durata.

Per quanto riguarda l'iperattivazione delle vie proinfiammatorie nella CSU, un'altra molecola che è stata studiata è l'interleuchina 6 (IL-6). È noto come IL-6 svolga un ruolo chiave nelle risposte immunitarie e infiammatorie attraverso il suo recettore solubile (IL-6 sR) e la glicoproteina di membrana 130 (gp130) trasducente il segnale che viene contrastata nel flusso sanguigno da gp130 solubile (sgp130)⁶³.

Kasperska-Zajac et al. ha dimostrato una significativa correlazione tra IL-6 e CRP; inoltre, questo gruppo ha riscontrato livelli più elevati di IL-6sR nei pazienti con CSU rispetto ai controlli sani. Questo risultato suggerisce una iperattivazione della via di trasduzione dell'IL-

6 che promuove l'infiammazione cronica⁶⁴. Gli autori hanno dimostrato un significativo aumento di sgp130 nei pazienti con CSU che sembra essere correlato alla gravità della CSU anche se il suo significato biologico non è ancora noto.

Oltre a IL-6, altre citochine sono state proposte per svolgere un ruolo nello scenario della patogenesi della CSU. Essendo stati rilevati livelli aumentati di IL-17, IL-23 e TNF- α nei pazienti con CSU in cui sono fortemente correlati con il punteggio dell'attività della malattia, è stato anche suggerito il loro potenziale ruolo di biomarcatori per l'attività della malattia.

Infine, nello scenario dei mediatori infiammatori coinvolti nella patogenesi e nella struttura clinica della CSU, è stato proposto uno squilibrio tra le adipokine pro e anti-infiammatorie. Infatti, nei pazienti con CU è stato riportato un aumento dei livelli di lipocalina-2 (LCN2), parallelamente a una riduzione dell'adiponectina⁶⁵. È interessante notare che ulteriori studi hanno dimostrato che i livelli di LCN2 erano inversamente correlati all'attività della malattia e dei pazienti con alti livelli di LNC2 sono stati coloro che hanno risposto alla terapia antistaminica.

VEGF è il più potente mediatore pro-angiogenico e la sua espressione è spesso aumentata nelle malattie infiammatorie croniche. La formazione di nuovi vasi e l'aumento del numero di eosinofili, neutrofili, basofili e macrofagi nella pelle di pazienti affetti da CSU suggeriscono un contributo diretto di queste cellule infiammatorie nella formazione dei vasi sanguigni⁶⁶.

Si può anche ipotizzare che i mastociti e gli eosinofili e i basofili infiltranti spesso presenti nelle lesioni cutanee dei pazienti con CSU possano contribuire al rilascio di VEGF con conseguente aumento della permeabilità vascolare. Tuttavia, i mastociti, gli eosinofili e i basofili non sono solo una fonte di VEGF, ma potrebbero essere bersagli di questo mediatore pro-angiogenico, portando alla perpetuazione e all'amplificazione dei processi infiammatori.

L'attività funzionale del VEGF è strettamente regolata da mediatori endogeni angiogenici prodotti principalmente dalla degradazione dei componenti dell'ECM come endostatina (ES) e trombospondina 1 (TSP-1). Poiché questi mediatori, sebbene aumentati nel siero dei pazienti

con CSU, non sono correlati all'attività della malattia o ad altri parametri clinici, non possono essere considerati biomarcatori della malattia.

Parallelamente ai componenti dell'ECM, è stato osservato un aumento delle metalloproteasi (MMP) nella circolazione dei pazienti con CSU. Tra questi, la MMP-9 è aumentata nel sangue periferico dei pazienti con CSU, sia adulti che bambini, e ciò suggerisce che il suo contributo alla patogenesi della CSU è probabilmente dovuta al suo effetto diretto sul rimodellamento dei tessuti.

Inoltre, MMP-9, prodotta da diverse cellule infiammatorie, tra cui macrofagi, neutrofili, cellule T e mastociti, favorisce la migrazione e l'attivazione delle cellule immunitarie tagliando le chemochine pro-infiammatorie e le citochine e quindi contribuendo ai processi infiammatori⁶⁷. Tuttavia, alcuni ma non tutti gli studi hanno mostrato un'associazione tra i livelli plasmatici di MMP-9 e l'attività di malattia⁶⁸.

Utilizzando la tecnica Array, più di 200 autoantigeni IgE, solubili o legati alla membrana, sono stati trovati in pazienti con CSU. In particolare, le IgE anti-IL-24 sono state riscontrate in tutti i pazienti con CSU e sembrano associate a una malattia più grave, come dimostrato dal punteggio UAS e dalla diminuzione del conteggio dei basofili.

Mentre ci sono diverse evidenze del ruolo delle IgE anti-TPO nella CSU, il ruolo del livello totale di IgE non è ancora ben definito, anche se dati interessanti supportano la loro utilità come biomarcatore della risposta alla terapia anti-IgE con omalizumab.

La vitamina D oltre a concorre all'omeostasi minerale e del metabolismo osseo, ha potenziali implicazioni cliniche nel determinare la suscettibilità alle malattie autoimmuni a causa della sua attività immunomodulante⁶⁹. Variazione dei livelli di vitamina D nel sangue sono stati suggeriti come fattore predisponente alla base di molte malattie autoimmuni e allergiche come la dermatite atopica e l'asma. Per questi motivi, questa molecola è stata considerata come un potenziale biomarcatore della gravità della malattia nella CSU da Woo et al.

I D-Dimeri e F1 + 2 sono marcatori plasmatici della generazione di trombina e della fibrinolisi, ampiamente rilevati nei pazienti con CSU, come dimostrato da Asero e colleghi. In quegli studi, una percentuale significativa di pazienti, rispetto al totale esaminato, ha mostrato livelli elevati del frammento F1 + 2 e del di D-dimero. I pazienti con elevati livelli di D-dimero e / o F1 + 2 nel plasma hanno mostrato una malattia più grave nella maggior parte dei casi^{70,71}.

Il Volume piastrinico medio (MPV) è un potenziale marker dell'attività della malattia, sottolineando il ruolo delle piastrine come espressione indiretta dell'infiammazione sistemica⁷².

Il numero di basofili circolanti e la loro attività potrebbero essere correlati alle caratteristiche cliniche della malattia, come mostrato da Grattan⁷³. Questo gruppo ha dimostrato che esisteva una correlazione lineare negativa tra i numeri di basofili e UAS nei pazienti con CU non trattata, probabilmente spiegata dal reclutamento di tali cellule nei siti di lesione della pelle. In effetti, l'uso di steroidi sistemici che di solito riduce i segni di pelle è correlato ad un aumento del numero di basofili nel sangue, probabilmente a causa di un'inibizione del reclutamento di basofili.

Inoltre, l'analisi dei recettori della superficie del basofilo ha dimostrato un legame tra la percentuale di basofili che esprimono CD203c e la gravità della malattia. L'espressione di CD203c da parte del basofilo si è rivelata più elevata nei casi di CSU grave rispetto a quelli non gravi, suggerendo che la quantificazione dell'attivazione di basofili misurando CD203c può essere utilizzata come potenziale predittore di CSU grave.

Recentemente, il complesso delle proteine da shock termico (Hsp) sono state identificate come nuovi biomarcatori utili per prevedere la risposta ai trattamenti o per monitorare l'attività della CSU e l'efficacia del trattamento. Tra le Hsp, sono stati rilevati aumentati livelli circolanti di Hsp70 e anticorpi anti-Hsp70 nei pazienti con CSU. L'Hsp70 sembra esercitare un ruolo protettivo antinfiammatorio, promuovendo le risposte delle cellule T immunoregatorie, ma parallelamente sembra esercitare un effetto pro-infiammatorio, attivando la via NF-κB e il

sistema di segnalazione IL-6. Poiché l'Hsp può agire da autoantigene, è stato ipotizzato che l'Hsp70 inneschi sia le risposte cellulo-mediate sia quelle umorali nella CSU. Inoltre, i pazienti con CSU moderata-grave mostrano una maggiore concentrazione plasmatica di Hsp70 e livelli più elevati di anticorpi anti-Hsp70, sebbene non sia stata identificata una differenza significativa tra l'attività della malattia da moderata a grave e lieve⁷⁴. Pertanto, il potenziale ruolo patogeno di Hsp70 e degli anticorpi anti Hsp70 e la loro utilità come biomarcatori rimangono da chiarire con ulteriori indagini.

È stato anche proposto che lo stress ossidativo (risultato di uno squilibrio tra la produzione di ROS e l'efficacia dei meccanismi di difesa antiossidanti) contribuisca alla patogenesi della CSU modulando la funzione enzimatica e inducendo il rilascio pro-infiammatorio di citochine. Sono stati chiamati in causa anche i meccanismi epigenetici: cinque miRNA (2355-3p, 4264, 2355-5p, 29c-5p e 361-3p) sono risultati significativamente aumentati in pazienti con CSU. Questi cinque miRNA bersagliano geni associati a diverse funzioni cellulari come la motilità cellulare, la regolazione della migrazione dei leucociti e la risposta infiammatoria, pertanto sono stati suggeriti come biomarcatori per l'orticaria cronica autoimmune⁷⁵.

Sebbene molti parametri clinici o di laboratorio siano stati dichiarati correlati con l'attività della CSU, si ritiene che in particolare CRP, IL-6, MPV, D-dimero e F1b2, sono i candidati più promettenti e meritano un'ulteriore esplorazione per il loro valore di biomarcatori dell'attività della malattia in base all'alto livello di evidenza (ad esempio, diversi studi di diversi centri che mostrano la stessa associazione), coerenza (vale a dire, riproducibilità), fattibilità e rilevanza clinica. Tuttavia, si dovrebbe tener conto del fatto che alcuni biomarcatori, in particolare quelli relativi all'infiammazione e alla coagulazione, non sono abbastanza specifici per l'orticaria, in quanto possono essere elevati in molte altre condizioni che sono spesso comorbilità o addirittura una causa sottostante della CSU (ad es. infezioni croniche, disturbi autoimmuni, malattie vascolari, tra gli altri). Per questo motivo, la loro interpretazione in CSU dovrebbe essere sempre fatta con cautela.

1.9 Efficacia del trattamento

Oggi esistono diverse linee di trattamento raccomandato dalle linee guida internazionali per raggiungere la remissione della CSU; tuttavia, prevedere l'efficacia di uno schema terapeutico prima di prescrivere il farmaco sembra fondamentale per raggiungere la remissione, migliorare la salute dei pazienti ed utile dal punto di vista della farmacoeconomia.

Purtroppo, solo pochi studi hanno dimostrato una significativa associazione tra i livelli di un determinato biomarcatore e la risposta al trattamento.

Tra il 40 e il 65% dei pazienti con CSU sono resistenti agli antistaminici.

Sebbene la definizione di orticaria resistente agli antistaminici, come indicato nelle linee guida, sia "orticaria che non è controllata dopo la somministrazione di antistaminici fino a 4 volte la dose raccomandata", altri ricercatori ne hanno dato altre definizioni. Ad esempio, sono stati proposti: "eruzione cutanea steroide-dipendente scarsamente reattiva a molteplici antistaminici e agenti immunosoppressori", "pazienti che non rispondono a 10 mg di cetirizina al giorno per 1 settimana" o "quelli con 5 mg di levocetirizina o 10 mg di cetirizina due volte al giorno per 15 giorni e una combinazione di fexofenadina 180 mg e idrossizina 25 mg per altri 15 giorni senza riduzione > 50% dei punteggi di attività dell'orticaria al basale".

Nel caso della terapia antistaminica, il D-dimero sembra essere il biomarcatore più promettente. In uno studio italiano, i pazienti con risposta insufficiente agli antistaminici avevano maggiori probabilità di presentare livelli elevati di D-dimero, suggerendo che questo parametro potrebbe essere un biomarcatore per CSU grave con malattia resistente agli antistaminici. In particolare, Asero ha aggiunto che nel confrontare i pazienti con una malattia di gravità simile che mostravano livelli di D-dimero normali o elevati, si è scoperto che questi ultimi erano molto più frequentemente resistenti alla cetirizina⁷⁶.

Questa osservazione è stata confermata da Kolchir et al, che suggeriscono che la valutazione non solo del D-dimero, ma anche del frammento F1 + 2, CRP ed eritrociti dovrebbe essere

presa in considerazione prima di iniziare il trattamento con antistaminici non sedativi, poiché livelli elevati di questi marcatori possono prevedere una risposta terapeutica insoddisfacente. Un'altra indagine ha riportato che la CSU resistente agli antistaminici può mostrare un aumento della frazione C5a del complemento, una maggiore attività della malattia, una maggiore durata dei pomfi e una maggiore positività dell'ASST.

Secondo Staubach e collaboratori la positività all'ASST e Basophil Activation Test (BAT) è associata a una scarsa risposta al trattamento antistaminico nei pazienti con CU. Tuttavia, l'utilità di ASST per prevedere la risposta al trattamento con antistaminici e corticosteroidi è stata messa in discussione da Belot e colleghi, i quali hanno proposto che i risultati di questo test non influiscono sul trattamento e non sono associati a una maggiore resistenza al trattamento antistaminico. In uno studio recente, è stato riportato che la CU resistente agli antistaminici era associata ad altri indicatori clinici di gravità, tra cui asma atopico, rinite e rinosinusite, malattie della tiroide e ipertensione⁶¹.

Omalizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante che riesce a neutralizzare le IgE, inibendo il pathway allergico da loro mediato, rende i mastociti ed i basofili non responsivi all'attivazione attraverso il legame IgE/FcεRI. Dopo 12 settimane di trattamento con omalizumab, circa il 40% dei pazienti con CS manifestava una risposta incompleta e il 50-70% mostrava una risposta parziale alla terapia. Spesso, oltre a molti non rispondenti, può esserci una risposta ritardata fino a 6 mesi prima che si osservi un beneficio terapeutico⁷⁷.

Secondo Gericke et al. esistono correlazioni significative tra un BHRA e un ASST positivi e il tempo necessario per alleviare i sintomi con omalizumab. Il fatto che un BHRA positivo sia predittivo di una risposta lenta a omalizumab suggerisce che quest'ultimo agisce riducendo l'espressione di FcεRI in quei pazienti.

Un secondo studio che ha studiato i marcatori della risposta a omalizumab, Palacios et al. ha riferito che la mancanza di attività di up-regolazione del basofilo CD203c nel siero di pazienti con CU è correlata a una buona risposta clinica a questo anticorpo monoclonale⁷⁸.

Sebbene non sia stata dimostrata, si ritiene che l'attività di iperregolazione del basofilo CD203c rifletta la presenza di autoanticorpi verso IgE e / o FcεRIα suggerendo che la loro presenza prevedesse inaspettatamente una bassa probabilità di risposta clinica.

È stato riportato che i livelli sierici di IL-31 nei pazienti con CSU sono significativamente più alti rispetto ai controlli sani. Una recente indagine ha dimostrato che omalizumab, ma non il placebo, ha ridotto significativamente i livelli di IL-31 nei pazienti con CSU con miglioramento del quadro clinico, mentre il livello di IL-31 dei non responder a omalizumab erano simili prima e dopo il trattamento⁷⁹. Tuttavia, vi era discrepanza tra la gravità delle caratteristiche cliniche e i livelli sierici di IL-31. Da questi risultati gli autori hanno concluso che la relazione funzionale di IL-31 con la patogenesi e la gravità dei sintomi della CSU rimane da chiarire.

Il D-dimero è stato proposto come marker di risposta al trattamento con omalizumab i livelli plasmatici di D-dimero hanno mostrato una riduzione drammatica anche dopo solo la prima somministrazione di omalizumab e nella maggior parte dei pazienti, i livelli di D-dimero rientrano nell'intervallo normale. Al contrario, i non responder non hanno mostrato alcuna riduzione dei livelli plasmatici di D-dimero dopo la somministrazione di omalizumab⁸⁰.

Marzano et al hanno riportato risultati contraddittori che non hanno confermato il legame tra il dimero D e la risposta al trattamento con omalizumab nella CSU.

Nel 2014, Zheng et al. hanno riferito che le IgE sieriche al basale non erano predittive della risposta clinica a omalizumab, un'ulteriore analisi dei dati suggerisce una ridotta efficacia di questa terapia nei pazienti con basse concentrazioni di IgE⁸¹. Due analisi retrospettive di Metz et al. e Viswanathan et al. non ha mostrato differenze significative nelle concentrazioni sieriche di IgE tra i responder all'omalizumab e i non responder⁸². Tuttavia, nessuno dei due ha definito livelli bassi / normali / elevati di IgE e quindi analizzato in base al cut off di IgE le differenze nella risposta clinica all'omalizumab. Straesser ha trovato un'associazione tra un basso livello di IgE sieriche e la bassa probabilità di risposta di omalizumab in una revisione multicentrica

retrospettiva di 137 pazienti⁸³. I pazienti sono stati suddivisi in quartili in base alle IgE sieriche (1°: 0–15,2 UI / mL, 2°: 15,3–68,8 UI / mL, 3°: 68,9–168,0 UI / mL e 4°: 168,1–4261 UI / mL), e si è andati a valutare la loro risposta a omalizumab. I pazienti con IgE sierica nel 1° quartile avevano un tasso di risposta del 48,4% a omalizumab rispetto all'86,1%, all'88,2% e al 94,1% dei tassi di risposta rispettivamente per il 2°, 3° e 4° quartile.

Più recentemente, Ertas et al. ha confermato che i livelli totali di IgE potrebbero avere un ruolo importante nel predire la risposta clinica all'omalizumab nella CSU⁸⁴. Hanno affermato che i non responder all'omalizumab avevano livelli IgE basali (bIgE) significativamente più bassi (media 17,9, 17,0–55,0 UI / mL) rispetto ai responder parziali e completi (media 82,0, intervallo 46,2–126,5 UI / mL e $p < 0008$ e media 73,7, intervallo 19,45–153,8 IU / mL e $p < 0032$, rispettivamente). Inoltre, hanno osservato che anche i non responder avevano livelli di IgE più bassi alla quarta settimana (w4IgE) e rapporti più bassi di livelli di w4IgE / bIgE rispetto ai responder parziali e completi per tali motivi, hanno concluso che la mancata risposta all'omalizumab era predetta in modo ottimale dai rapporti w4IgE / bIgE dei pazienti ed era significativamente migliore rispetto ai livelli di bIgE. Questo studio ha sottolineato come i livelli di IgE aumentino nei responder all'omalizumab durante le prime settimane di trattamento, come era prevedibile, mentre i livelli di IgE nei non responder non lo fanno. Le ragioni di ciò non sono chiare; tuttavia, una spiegazione potrebbe essere che le IgE dei pazienti non responder non sono legate da omalizumab, poiché il legame con le IgE e la formazione di complessi da parte di omalizumab sono ritenuti la ragione dell'aumento dei livelli di IgE nei pazienti trattati. Sebbene i livelli di IgE libere non siano stati misurati, altri studi hanno riportato che il trattamento con omalizumab ha comportato una riduzione dei livelli di IgE libere nei pazienti con CSU di oltre il 90% entro i primi giorni di trattamento. Un'altra possibile spiegazione è che la dimensione dei complessi IgE / omalizumab nei non responder potrebbe essere inferiore rispetto a quella dei responder, con conseguente maggiore clearance delle IgE e mancato aumento. Gli stessi autori hanno riportato in che modo i livelli sierici di IgE totali

si correlano anche con il tempo alla ricaduta della CSU dopo l'interruzione del trattamento con omalizumab. Più alti sono i livelli di IgE, minore è il tempo necessario affinché i sintomi della CSU ritornino dopo la sospensione di omalizumab. In particolare, il tempo di recidiva è stato significativamente più breve nei pazienti con CSU con livelli elevati di IgE (> 100 UI / mL) rispetto a quelli con livelli normali di IgE.

Dal momento che lo stato atopico è spesso associato a livelli elevati di IgE totali, lo studio di Asero e colleghi ha valutato il ruolo dello stato atopico nella modifica del valore predittivo dei livelli totali di IgE per la risposta a omalizumab in pazienti naïve alla CSU, osservati in 2 centri di allergia per 2 anni⁸⁵. La maggior parte di coloro che hanno risposto a omalizumab possedevano elevati livelli di IgE totali al basale indipendentemente dal loro stato atopico (86% tra i soggetti atopici contro il 66% tra i soggetti non atopici), ma mentre tutti i non rispondenti atopici a omalizumab avevano livelli di IgE totali oltre le 100 kU / L, tutti i non responder non atopici avevano livelli di IgE totali molto bassi. I dati suggeriscono che è possibile utilizzare i livelli totali di IgE come fattori predittivi della risposta a omalizumab in pazienti con CSU non atopici.

La ciclosporina è un farmaco efficace ma, a causa della sua nefrotossicità, si consiglia che questo sia gestito sotto la supervisione di specialisti esperti nel suo utilizzo. I pazienti con CSU con risultati del BAT positivi rispondono meglio al trattamento con ciclosporina rispetto a quelli con risultati del BAT negativi. Questa scoperta è stata ulteriormente supportata dall'articolo di Iqbal, che ha riferito che nei pazienti trattati con ciclosporina, un BHRA positivo indicava una maggiore probabilità di risposta⁸⁶. Inoltre, una durata più breve della malattia e una maggiore gravità iniziale prevedono una risposta positiva al trattamento con ciclosporina⁸⁷. I livelli basali di D-dimero mostrano una correlazione negativa altamente significativa con la risposta alla ciclosporina.

2. OBIETTIVI

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di omalizumab somministrato alla dose di 150 mg/mese s.c., adattando la posologia alla risposta clinica.

L'intento è quello di personalizzare la strategia terapeutica, modificando così il classico approccio "one-size-fits-all". Attuare appieno la medicina personalizzata potrebbe significare fornire "la giusta terapia al giusto paziente al momento giusto", migliorando i risultati sul paziente e riducendo il ricorso a terapie innecessarie e costose.

Si mira a una terapia "tailored", sartoriale, unica per ogni soggetto considerato, modificabile nel tempo, più mirata ed efficace.

3.MATERIALI E METODI

Oggetto della tesi è uno studio prospettico di real-life su un nuovo schema posologico nei pazienti con orticaria cronica spontanea (CSU) resistente alla terapia antistaminica e trattati con Omalizumab.

L'osservazione ha riguardato 40 pazienti afferiti alla Clinica Dermatologica che rispettavano i seguenti criteri di inclusione:

- età > 18 anni;
- storia di orticaria cronica spontanea;
- UAS-7 (Urticaria Activity Score 7 days) superiore a 24
- storia di fallimento delle terapie antistaminiche ad alto dosaggio.

Sono stati esclusi dallo studio:

- donne in stato di gravidanza o allattamento,
- pazienti in terapia con ciclosporina o altri agenti immunosoppressori (inclusi i corticosteroidi),
- pazienti con orticaria cronica inducibile,
- soggetti incapaci di redigere il diario clinico o comprenderne le istruzioni.

I soggetti reclutati nello studio firmavano un consenso informato (Allegato 1) dopo aver letto l'informativa per il paziente (Allegato 2).

Al tempo 0 ai pazienti veniva somministrata la dose standard di 300mg in un'unica somministrazione, con iniezione sottocutanea della regione deltoidea.

A tutti i pazienti veniva consegnato un diario cartaceo a T0 (giorno della prima somministrazione di Omalizumab) da compilare quotidianamente per valutare l'attività di malattia e la risposta terapeutica mediante la scala UAS7.

I pazienti che dopo le prime 4 settimane di terapia ottenevano un controllo di malattia (UAS7 ≤ 2 nella settimana precedente la nuova somministrazione, denominati Gruppo 1 – “fast

responders”) venivano trattati sin dal secondo mese con omalizumab 150mg s.c. ogni 4 settimane.

I pazienti che non ottenevano un controllo stabile di malattia dopo le prime 4 settimane ($UAS_7 \geq 3$ nella settimana precedente l’iniezione, denominati Gruppo 2 – “Slow Responders”) proseguivano con la dose di 300 mg di omalizumab s.c. ogni 4 settimane sino alla terza somministrazione. Dalla quarta, se $UAS_7 \leq 2$, venivano trattati con 150 mg ogni 4 settimane s.c.

Un peggioramento della sintomatologia nel corso dello studio (definito come $UAS_7 > 7$ per almeno 2 settimane) veniva trattato con omalizumab 300 mg in un’unica somministrazione.

Tutti i pazienti proseguivano la terapia antistaminica con ebastina 10mg al dì. L’eventuale necessità di assumere corticosteroidi orali in caso di riacutizzazioni non responsive all’up-dosing di antistaminico veniva annotata nel diario clinico.

La remissione veniva definita come il raggiungimento di $UAS_7 = 0$ per 8 settimane consecutive all’ultima somministrazione.

In totale, ciascun paziente riceveva al termine del ciclo 12 iniezioni da 150 mg di omalizumab con schema posologico differente come sopra descritto.

4.RISULTATI

I pazienti arruolati sono stati in numero di 40, 12 di sesso maschile e 28 di sesso femminile, con un'età compresa tra 21 e 86 anni (età media 48 anni).

La UAS7 media era di 30 (intervallo 26-38) e la durata media della malattia era di 3,6 (intervallo 0,8-8).

Tutti avevano precedentemente ricevuto somministrazioni di antistaminici e corticosteroidi sistemici, inoltre a 28 pazienti sono stati prescritti ciclosporina e/o anti-leucotrienici.

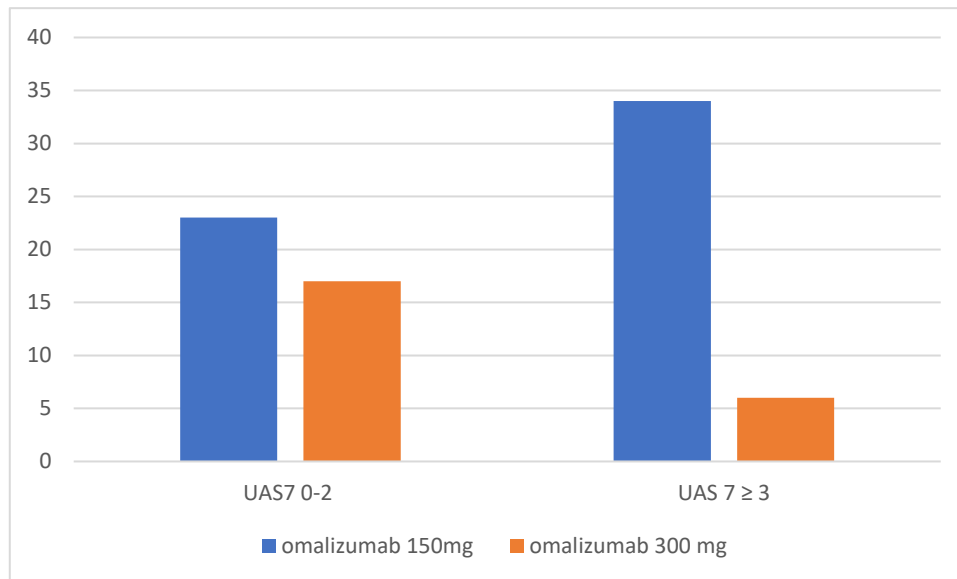
Caratteristiche della popolazione dello studio

<i>N pazienti</i>	40
<i>M/F</i>	12/28
<i>Età (anni) media (range)</i>	48 (21-86)
<i>Durata di malattia (anni) media (range)</i>	3,6 (0,8-8)
<i>Trattamenti precedenti</i>	40/40 (100%)
<i>Antistaminici</i>	40/40 (100%)
<i>Corticosteroidi sistemici</i>	40/40 (100%)
<i>Altro (ciclosporina, anti-leucotrienici)</i>	28/40 (70%)
<i>UAS7 basale medio (range)</i>	30 (26-38)

UAS7 alla IV settimana di terapia

<i>Gruppo 1 "Fast responder" UAS7 0-2</i>	23/40 (58%)
<i>Gruppo 2 "Slow responder" UAS7 ≥ 3</i>	17/40 (42%)

Dopo la prima somministrazione di 300 mg di omalizumab le variazioni percentuali di UAS7 hanno evidenziato risposte diverse nei soggetti reclutati; 23 pazienti (il 58%) hanno mostrato una riduzione dei valori di UAS7 a 0-2, mentre 17 pazienti (42%) aveva un UAS7 ≥ 3 ; in base al valore calcolato di UAS7 abbiamo diviso i pazienti in due gruppi, rispettivamente Gruppo 1 e Gruppo 2.



Graf.1

Come si può osservare dal grafico 1, i pazienti con $UAS7 \leq 2$ nella settimana precedente la nuova somministrazione, denominati Gruppo 1 – “fast responders” venivano trattati sin dal secondo mese con omalizumab 150mg s.c. ogni 4 settimane.

I pazienti con $UAS7 \geq 3$ nella settimana precedente l’iniezione, denominati Gruppo 2 – “Slow Responders” proseguivano con la dose di 300 mg di omalizumab s.c. ogni 4 settimane sino alla terza somministrazione.

Alla 4 somministrazione, 12 pazienti del Gruppo 2 (70%) avevano $UAS7$ 0-2 nella settimana precedente l’iniezione, a questi ultimi venivano quindi somministrati 150mg/ mese.

I restanti 5 (30%) dal momento che presentavano nuovamente un $UAS7 \geq 3$, proseguivano sino alla sesta somministrazione con 300mg/mese.

Del Gruppo1, su 23 pazienti solo 1 (4%) richiedeva ritorno a 300mg/mese per peggioramento $UAS7$.

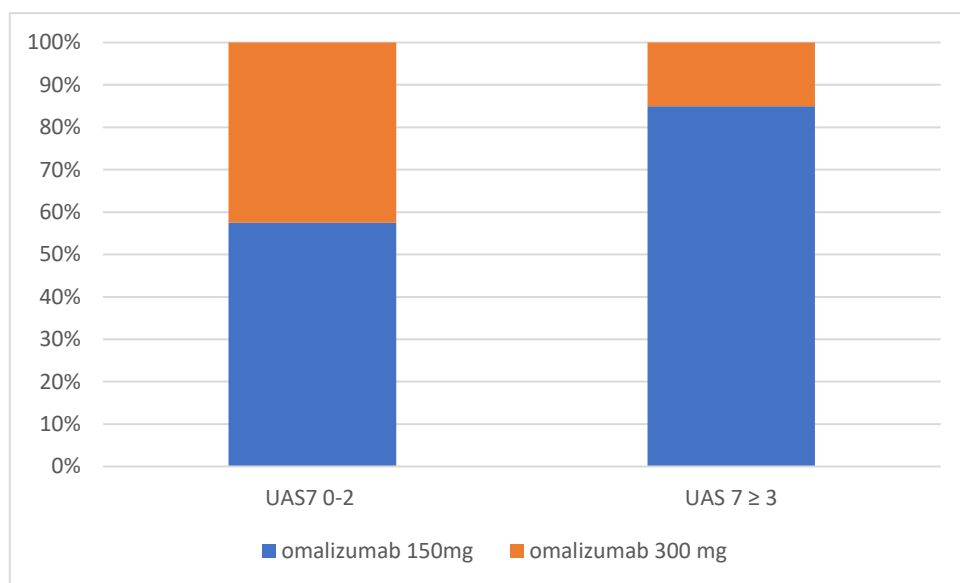
Tre pazienti su 40 (8%) hanno richiesto l’utilizzo della terapia cortisonica sistemica durante il periodo dello studio per una media di 5 giorni (range 1-10).

Il trattamento con omalizumab si è prolungato per 6-10 mesi.

Ventotto pazienti su 40 (70%) hanno ottenuto la remissione (definita come almeno 8 settimane consecutive di UAS7 =0 dall'ultima somministrazione). I restanti 12 pazienti hanno avuto recidiva con una media di 36,3 giorni (range 21-49gg) dall'ultima somministrazione.

Dei 28 pazienti andati in remissione 20 (71%) appartenevano al Gruppo 1 “fast responder” e i restanti 8 (29%) al gruppo “slow responder”.

Dei 12 pazienti andati incontro a recidiva prima delle 8 settimane 3 (25%) facevano parte del Gruppo 1 e 9 (75%) del Gruppo 2.



Graf.2

Non si è evidenziata nessuna correlazione significativa tra le caratteristiche cliniche al basale (età, durata di malattia, UAS7 basale) con l'efficacia di omalizumab 150 mg.

Nessun paziente ha presentato effetti avversi, pertanto 0 pazienti su 40 (0%) hanno dovuto interrompere il trattamento.

5.DISCUSSIONE

Omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato contro la regione costante dell'immunoglobulina E (IgE). Questa molecola è stata lanciata quasi 2 decenni fa per il trattamento dell'asma allergico grave. Dalla sua uscita, è stato utilizzato in diverse altre malattie allergiche, ma la sua efficacia è stata sorprendente nell'orticaria spontanea.

Dopo piccoli studi, nel 2013 sono stati condotti ampi studi randomizzati di fase III: ASTERIA I, ASTERIA II e GLACIAL. Questi hanno mostrato che 300 mg di omalizumab al mese sembravano essere la dose più efficace, indipendentemente dal peso del paziente o dalle IgE sieriche totali al basale.

Dal 2013, omalizumab è stato approvato per il trattamento della CSU in molte parti del mondo.

Con il suo uso sempre più diffuso, stanno gradualmente emergendo nuovi aspetti chiave.

5.1 Meccanismo d'azione di omalizumab

Circa la metà dei pazienti con orticaria cronica spontanea (CSU) hanno autoanticorpi, alcuni contro IgE, ma la maggior parte contro FcεRI, il recettore ad alta affinità per IgE su basofili e mastociti. Si presume che gli autoanticorpi funzionali siano la causa della positività del test di attivazione del basofilo (CU-BAT), test in cui il siero del paziente attiva i basofili donatori che esprimono i marcatori di attivazione sulla superficie (CD63 e CD203c).

D'altro canto, la densità del recettore FcεRI sulla superficie dei basofili del paziente potrebbe essere un marker di "reattività" del basofilo.

I meccanismi d'azione di omalizumab nei pazienti con CU sono diversi rispetto ad altre patologie tra cui, ad esempio, l'asma allergico. Infatti, il coinvolgimento delle IgE è molto più rilevante per l'asma, dove i livelli di IgE dovrebbero essere mantenuti sotto controllo attraverso la somministrazione continua di farmaci anti-IgE. D'altra parte, nella CU, la maggior parte

delle raccomandazioni suggerisce la somministrazione di anticorpi anti-IgE per 6 mesi in ciascun ciclo, con un'interruzione di 8 settimane tra due cicli consecutivi a causa di un ruolo importante esercitato dai mastociti e un coinvolgimento secondario delle IgE. Questo può accadere a causa dei livelli più elevati di IgE presenti nei pazienti asmatici e dell'inflammation allergica dei bronchi⁸⁸, che costituisce un fenomeno molto più persistente rispetto all'inflammation della pelle che si verifica in pazienti con CU.

Pertanto, a differenza dell'asma, in cui il dosaggio di omalizumab si basa sul peso corporeo e sui livelli di IgE, nei pazienti con CU, i livelli di IgE non sembrano particolarmente rilevanti per l'efficacia del trattamento, portando all'ipotesi che omalizumab possa avere un'attività non specifica nella stabilizzazione dei mastociti.

I meccanismi di azione che contribuiscono all'efficacia di omalizumab nella CSU non sono ancora chiari. Quello che sappiamo è che riesce a neutralizzare le IgE, inibendo il pathway allergico da loro mediato, rende i mastociti ed i basofili non responsivi all'attivazione attraverso il legame IgE/FcεRI⁸⁹. Più precisamente, Omalizumab si lega al locus C-epsilon-3 della porzione costante (Fc) delle IgE libere; riconosce quindi un epitopo che è mascherato quando IgE è legata al suo recettore di alta affinità, Fc epsilon receptor I (FcεRI).

Come di conseguenza, vi è un aumento nel sangue periferico dei livelli totali di IgE, mentre le IgE libere si riducono a livelli molto bassi. C'è una downregulation del FcεRI, probabilmente a causa della mancata occupazione da parte delle IgE. Come tale, sono stati segnalati a seguito del trattamento con omalizumab una riduzione della densità del recettore FcεRI su mastociti e basofili.

Nel complesso, l'intervento di omalizumab causa un aumento della soglia per l'attivazione dei mastociti che subiscono la degranulazione, diminuendone la sensibilità e aumentando la loro stabilità e riduce quindi la manifestazione di sintomi associati all'orticaria. Quando questo anticorpo viene utilizzato per il trattamento, diminuisce anche il rilascio nel sistema vascolare di citochine e mediatori infiammatori da parte dei basofili, riducendo i processi infiammatori

a carico della cute. Questo effetto complessivo è importante soprattutto nella prima fase del periodo di trattamento, con downregulation di FcεRI sui basofili più veloce di quello sui mastociti.

5.2 Dati sull'uso di omalizumab nell'orticaria

L'attuale versione delle Linee guida EAACI / GA2LEN / EDF / WAO per la definizione, classificazione, diagnosi e gestione dell'orticaria raccomanda di aggiungere omalizumab (OMA) nel trattamento di pazienti che non rispondono ad alte dosi di antistaminici H1 come trattamento di terza linea. Questa posizione differisce dalla versione precedente della stessa linea guida, in cui il montelukast e la ciclosporina-A erano anche considerati farmaci di terza linea.

L'impatto clinico delle raccomandazioni delle linee guida per la gestione della CSU è stato valutato da Sanchez et al⁹⁰.

Non vi è un comune consenso su quale paziente in trattamento con OMA abbia una risposta "complete", "partial" o "non responder", è necessario l'uso di uno strumento di misurazione della malattia.

Ferrer et al., per migliorare la gestione del trattamento e confrontare i dati negli studi clinici e negli studi sulla vita reale, ha proposto l'uso dell'UAS7 e dell'urticaria control test (UCT) per valutare la risposta al trattamento, in particolare durante le prime 12 settimane, per identificare i “fast and slow responders” e “partial responders”⁹¹. Viene proposto un UAS ≤ 6 per definire la risposta al trattamento; il raggiungimento di questo punteggio durante le prime 12 settimane caratterizza i “fast responders”. Inoltre, gli autori raccomandano di continuare a registrare UAS7 fino al sesto mese per rilevare i “slow responders”. L'assenza o un piccolo miglioramento nell'UAS7 dopo 6 dosi suggeriscono una mancata risposta.

Ferrer et al. sostengono che uno svantaggio dell'UAS7 è che non considera la componente relativa all'angioedema, che potrebbe essere presente in oltre il 50% dei pazienti con orticaria. L'Angioedema Activity Score è uno strumento validato per misurare l'attività dell'angioedema, ma anche il punteggio UCT recentemente promosso comprende anche angioedema, oltre a pomfi e prurito. Diversamente dall'UAS7 che deve essere registrato 7 giorni alla settimana, l'UCT è una valutazione che viene fatta durante la visita medica, che potrebbe essere utile per quei pazienti che non registrano adeguatamente l'UAS7. Un'UCT pari a 0 indica un mancato controllo della malattia, un punteggio di ≤ 11 indica uno scarso controllo della malattia e un punteggio ≥ 12 indica una malattia controllata. L'uso di questi strumenti può essere integrato con l'utilizzo di DLQI o del CU-Q2oL che misurano la qualità della vita.

La standardizzazione della risposta al trattamento consentirà ai medici e ai ricercatori di determinare i predittori di una buona risposta, nonché l'intervallo tra le dosi e la dose ottimale per i pazienti in trattamento con OMA.

Poiché la CSU ha un decorso della malattia variabile e imprevedibile, potrebbe non esserci una durata del trattamento ottimale per OMA. Negli studi clinici, la durata del trattamento variava da 12 a 24 settimane, ma negli studi di vita reale è stata descritta la terapia a lungo termine. Secondo l'Agenzia Italiana di Medicina (AIFA), OMA dovrebbe essere somministrato per 3 mesi e per altri mesi nei casi con risposta clinica, seguito da un'interruzione del trattamento di 8 settimane per valutare la ricorrenza dei sintomi. Si raccomanda un secondo ciclo di cinque dosi in caso di recidiva (definito come punteggio UAS > 3 o UAS7 > 16 dopo 30 giorni di antistaminici alla dose massima approvata). Pur non avendo una raccomandazione specifica personale sulla durata ottimale del trattamento, gli autori suggeriscono che le raccomandazioni AIFA dovrebbero essere seguite in Italia. A loro avviso, i pazienti con una risposta parziale (UAS7 > 50% e < 90%) dopo la terza dose, devono ricevere un trattamento prolungato fino a 6 mesi prima di interrompere il trattamento.

Le linee guida internazionali raccomandano l'OMA come terapia aggiuntiva per i pazienti con CSU resistente agli antistaminici. Tuttavia, non vi è consenso in merito al mantenimento o alla modifica del regime antistaminico quando si ottiene un controllo adeguato con OMA. Asero et al. suggeriscono che, in quei pazienti che rispondono al componente aggiuntivo OMA, potrebbe essere eseguita una riduzione graduale delle dosi di antistaminici o addirittura l'interruzione e che gli antistaminici potrebbero essere ripresi secondo necessità. Suggeriscono inoltre di mantenere l'attuale agente antistaminico e il dosaggio fino alla prima visita di follow-up dopo l'inizio di omalizumab, con riduzione o interruzione basata sulla riduzione di UAS7⁹².

5.3 Studi registrativi

ASTERIA I e ASTERIA II hanno arruolato pazienti (n=318 e n=322, rispettivamente) con CIU/CSU che erano sintomatici (UAS7 > 16) nonostante il trattamento con antistaminici-H1 secondo dosaggio approvato. I pazienti venivano randomizzati 1:1:1:1 per 75, 150, 300mg di Omalizumab o placebo ogni 4 settimane (ASTERIA I) o ogni 3 settimane (ASTERIA II). In entrambi gli studi, il follow-up dei pazienti è proseguito sino a 16 settimane dopo la fine del trattamento.

GLACIAL, studio di fase III, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, ha arruolato 335 pazienti con CIU/CSU sintomatici nonostante l'uso di antistaminici-H1 a dosi 4 volte la posologia raccomandata in associazione ad antistaminici-H2, LTRA o entrambi. I pazienti arruolati venivano randomizzati con un rapporto 3:1 per ricevere 300 mg di Omalizumab o placebo ogni 4 settimane per 6 somministrazioni totali.

Nel 2016 Kaplan et al. hanno condotto un'analisi retrospettiva dei dati raccolti durante i tre studi registrativi di fase III⁹³; in particolare, è stata calcolata la percentuale di pazienti che avevano ottenuto una risposta completa (UAS7 = 0) o parziale (controllo di malattia, UAS7 ≤ 6) ad intervalli temporali di 4 settimane e la percentuale di pazienti non-responders alla

settimana 12 che divenivano responders entro la 24esima. I risultati di questo studio hanno illustrato diversi patterns di risposta dei pazienti affetti da CSU/CIU trattati con omalizumab. Una risposta completa ($UAS7 = 0$) e l'ottenimento di un controllo di malattia ($UAS7 \leq 6$) si verificavano precocemente (prima della settimana 4) in alcuni pazienti, ed alcuni di questi conservavano il beneficio sino alla settimana 24. Alcuni pazienti rispondevano già dopo la prima iniezione, altri avevano bisogno di più tempo. Poiché alcuni pazienti rispondevano dopo la settimana 12, gli Autori hanno osservato come decidere di interrompere il trattamento prima di aver eseguito almeno tre somministrazioni di omalizumab potrebbe far perdere l'opportunità di ottenere un controllo di malattia in alcuni pazienti. Sicuramente, i dati fanno emergere come i pazienti trattati con 300mg di omalizumab mostrano un tasso più alto di risposta ed un mantenimento dei risultati più duraturo nel tempo rispetto alle altre posologie studiate. Sulla base di questi dati, gli Autori hanno individuato due categorie di responders all'omalizumab: coloro che rispondono precocemente (early-responders) cioè prima della settimana 4, e coloro che richiedono più di 3 mesi di trattamento per ottenere un controllo di malattia (late-responders). La mediana osservata per raggiungere una risposta completa è stata tra l'ottava e la decima settimana per la posologia di 300mg.

Dopo gli studi originali (ASTERIA I e II e GLACIAL) che, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in quasi 1000 pazienti europei e statunitensi con CSU che non rispondevano agli antistaminici, numerosi altri grandi studi sono stati condotti in gruppi di pazienti in tutto il mondo come ad esempio lo studio di fase 3 DBPC-RT POLARIS, che ha dimostrato che l'OMA è efficace e sicuro in pazienti giapponesi e coreani⁹⁴.

Ricercatori in tutto il mondo si stanno interrogando su come variare la posologia di OMA adattandola al singolo paziente, su come e quando interrompere la somministrazione di OMA. Uno piccolo studio retrospettivo su 13 pazienti thailandesi con CSU ha identificato un buon controllo di malattia con 150 mg mensili in 9/13 pazienti, la maggior parte dei quali con antistaminici in aggiunta, e gli altri 4 pazienti hanno raggiunto il controllo con la dose mensile

di 300 mg. Dopo il trattamento di 12 mesi, 3/15 (20%) sono rimasti liberi da malattia per almeno 6 mesi, 4/15 potevano passare a intervalli di somministrazione di 6 mesi, mentre il resto aveva ancora bisogno di frequenti iniezioni di omalizumab per controllare i sintomi associati alla CSU⁹⁵.

Uno studio in Turchia ha proposto che il programma di somministrazione di omalizumab in pazienti con CSU potrebbe essere più flessibile, a seconda dei sintomi dei pazienti. Soprattutto per i pazienti che manifestano un peggioramento dei sintomi appena prima della successiva iniezione da 300 mg, si potrebbe provare prima un approccio con omalizumab 150 mg/2 settimane, prima di decidere di aumentare la dose⁹⁶.

Studi multipli in pazienti con orticaria e sottoposti a follow-up per 6-12 mesi hanno dimostrato che, mentre il farmaco viene somministrato, si ottiene un eccellente controllo dei sintomi e che l'efficacia del farmaco non diminuisce nel tempo⁹⁰. Inoltre, circa il 20% dei pazienti possono interrompere la somministrazione di omalizumab dopo 12 mesi, ma un'alta percentuale potrebbe avere una ricaduta, suggerendo che, nella maggior parte dei pazienti, il farmaco non elimina la risposta immunitaria sottostante che causa la malattia⁹⁵. A livello sperimentale, è stato osservato che, dopo l'interruzione di omalizumab, si può verificare un aumento di FcεRI, il recettore ad alta affinità di IgE, sulla membrana dei mastociti e dei basofili, anche maggiore di prima dell'uso del farmaco, che potrebbe potenzialmente portare a una ricaduta. Tuttavia, questo rischio non è stato dimostrato clinicamente.

Non ci sono ancora studi che valutano quando e come eseguire l'interruzione di omalizumab una volta che l'orticaria del paziente è controllata. I risultati di diversi studi sull'asma suggeriscono che, dopo l'uso, un tentativo potrebbe essere somministrare metà della dose mensile di omalizumab o di interromperlo. Un'altra alternativa è quella di distanziare la somministrazione di OMA ogni 6–8 settimane o anche 2–3 mesi, come riportato da alcuni studi sulla vita reale.

Se il paziente non tollera il l'interruzione del trattamento si è dimostrato che la reintroduzione di omalizumab può raggiungere il controllo clinico di questi pazienti entro 12 settimane⁹⁷.

Ferrer et al.⁹⁸ hanno studiato se le caratteristiche del paziente o la velocità di la risposta al trattamento con omalizumab possano essere utilizzati per predire i pazienti che sono a rischio di un rapido ritorno dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento con omalizumab.

Il modello LASSO ha selezionato due variabili che sono predittive di un rapido ritorno dei sintomi: UAS7 e la rapidità di risposta al trattamento (UAS7 AAC). Secondo la loro analisi, i pazienti con UAS7 al basale basso e risposta rapida al trattamento (ovvero UAC7 AAC elevato) hanno un inferiore probabilità di rapido ritorno dei sintomi e i pazienti con UAS7 basale elevata e una risposta iniziale più lenta al trattamento (ovvero una CAA UAS7 bassa) avevano una maggiore probabilità di ritorno rapido dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento. Inoltre, la velocità di ritorno dei sintomi era indipendente da altre caratteristiche di base valutate tra cui, durata della CSU, angioedema, precedenti trattamenti ricevuti o dati demografici dei pazienti.

Ulteriori analisi statistiche hanno dimostrato che l'accuratezza predittiva del modello migliora significativamente se la CAA UAS7 viene calcolata a > 7 settimane. Tuttavia, nel trattamento del CSU nel mondo reale, la valutazione a 4 settimane è più pratico e, pertanto, lo sviluppo di uno strumento di previsione potrebbe essere più utile se basato su dati di 4 settimane.

Clinicamente, questi risultati sono importanti in quanto aiutano i medici nell'identificare quei pazienti con CSU che sono ad alto rischio di esacerbazione dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento.

I loro risultati supportano anche l'utilizzo di 300 mg come dose iniziale, poiché permette di ottenere un effetto più rapido e prolungato rispetto ai pazienti che hanno ricevuto dosi più basse.

Il fatto che un UAS7 al basale più alto sia associato a un ritorno dei sintomi più rapido e più grave potrebbe essere spiegato dal meccanismo con cui omalizumab inibisce l'attivazione di basofili e dei mastociti. Omalizumab sequestra IgE libere o legate a FcεRI inibendo l'attivazione sia dei mastociti che dei basofili e riduce l'espressione superficiale di FcεRI; tuttavia, la riduzione dei mastociti è più lenta di quella dei basofili (10 settimane contro 1 settimana).

Potrebbe anche essere spiegato dal fatto che il ruolo di mastociti e basofili è ridotto in seguito al coinvolgimento delle cellule endoteliali e al reclutamento di cellule infiammatorie sulla pelle lesionata. In questa situazione, l'effetto di omalizumab sarebbe ridotto, rendendo così più difficile la remissione dei sintomi. Un'altra spiegazione potrebbe essere dovuta a variazioni nelle quantità di IgE legate o recettori FcεRI liberi su mastociti e/o basofili, o differenze in autoanticorpi o isotipi di IgE presi di mira da omalizumab.

Asero et al.⁹⁹ hanno avviato uno studio prospettico nella vita reale al fine di studiare l'effetto di una riduzione della dose di omalizumab a 150 mg/mese come terapia di mantenimento in pazienti recidivanti che hanno mostrato una risposta completa alla dose di 300 mg con l'obiettivo di prolungare il periodo di trattamento.

In particolare, una dose mensile di 150 mg, sebbene possibilmente meno efficace di 300 mg in una percentuale di pazienti è attualmente impiegata in diversi contesti.

Lo studio è stato condotto su 14 pazienti (M / F 5/9; età media 49,5 anni, intervallo 37-71 anni; durata media della malattia 51 mesi, intervallo 2-200 mesi) con CSU grave (UAS7 basale > 30) che non hanno mostrato beneficio dalla somministrazione di antistaminici ad una dose 3 volte superiore alla dose autorizzata e con recidiva due mesi dopo il completamento del primo ciclo di omalizumab 300 mg/mese per 6 mesi a cui avevano mostrato una risposta completa (UAS7 <6). Tutti i pazienti sono stati classificati come "early responders" per omalizumab poiché l'effetto clinico del farmaco era già evidente nel primo mese dopo la prima somministrazione.

Dopo aver ripreso il trattamento alla dose di 300 mg/mese per 1 volta per reindurre una risposta completa, i pazienti sono stati trattati con 150 mg/mese di omalizumab come trattamento aggiuntivo all'antistaminico di seconda generazione a una dose autorizzata.

I pazienti sono stati valutati dopo 4 mesi di questo regime terapeutico ed è stata tracciata la risposta al trattamento a dosaggio ridotto rispetto la durata della malattia, presenza di angioedema, valore UAS7 basale, presenza di tiroidite autoimmune, livelli basali di D-dimero, VES, e CRP.

Sette pazienti su 14 (50%) hanno mostrato un controllo completo in corso di malattia (UAS7 <6) nonostante la dose mensile dimezzata di omalizumab.

Nei restanti 7 pazienti la riduzione della dose è stata associata ad un peggioramento della malattia (punteggio UAS7 tra 7 e 21) sebbene in nessun caso sia tornato alla gravità di base. La perdita parziale di risposta al farmaco non dipende dalla durata della malattia, dalla presenza di autoimmunità tiroidea o da ESR basale, CRP o D-dimero, mentre era associato alla gravità basale della malattia. La presenza di angioedema era molto più frequente tra coloro che peggioravano in seguito alla riduzione di dosaggio di omalizumab (6/7, 86%) rispetto ai pazienti che hanno mantenuto il controllo della malattia (2/7;29%) ma a causa del piccolo numero di pazienti la differenza non ha raggiunto la significatività statistica.

Sebbene siano necessari studi su un numero maggiore di pazienti per confermare queste osservazioni e nonostante la limitazione di non essere studi randomizzati, l'attuale studio suggerisce che sia possibile dimezzare i costi del trattamento di mantenimento con omalizumab in circa la metà dei pazienti con CSU grave che mostrano una pronta risposta al farmaco alla dose di 300 mg/mese senza alcuna perdita di efficacia clinica. I pazienti che peggiorano con un dosaggio ridotto di omalizumab sono in genere quelli mostrando una malattia più grave al basale e anche quelle con una storia di angioedema associato ai pomfi.

5.4 Eventi avversi

Omalizumab nel trattamento dell'orticaria ha mostrato un buon profilo di sicurezza, sebbene continuano a essere segnalati alcuni eventi avversi¹⁰⁰. Non vi sono ancora lunghi studi per pazienti con orticaria, mentre studi in pazienti con asma hanno mostrato una bassa frequenza di effetti avversi, anche dopo 9 anni di utilizzo, e con dosi più elevate di quelle utilizzate per il controllo dell'orticaria¹⁰¹. Tuttavia, uno studio recente, sponsorizzato da Novartis su richiesta della FDA in pazienti con asma moderato-grave, suggerisce che, in pazienti asmatici con fattori di rischio cardiovascolare, potrebbe essere appropriato eseguire un test del profilo lipidico e una valutazione del rischio cardiovascolare prima di iniziare omalizumab¹⁰². Non sono disponibili dati su questo argomento per i pazienti con orticaria.

Nei pazienti con orticaria, è stato riportato un possibile effetto avverso in quattro soggetti di sesso femminile che presentavano una perdita di capelli transitoria¹⁰³. Sebbene possa trattarsi di un raro effetto avverso, l'associazione tra perdita di capelli e omalizumab è alquanto incerta, e differenti altre cause possono spiegare questa associazione.

In uno studio osservazionale prospettico su 13 pazienti portoghesi¹⁰⁴, uno ha presentato mal di testa lieve, e uno angioedema grave con peggioramento dell'orticaria 6 ore dopo la somministrazione. Infine, per quanto riguarda uno studio a lungo termine, è stata segnalata un'anafilassi a esordio tardivo. Una donna di 46 anni ha sviluppato mal di testa, malessere, prurito alla gola, peggioramento dell'orticaria, crampi allo stomaco, respiro sibilante e tosse dopo la prima dose di omalizumab. Si autoiniettò l'epinefrina e andò al pronto soccorso, dove fu dimessa diverse ore più tardi senza sequele¹⁰⁵.

L'associazione tra tumore e trattamento a lungo termine con OMA è stata studiata principalmente in pazienti con asma. Nel 2014, lo studio EXCELS ha valutato l'efficacia clinica e il profilo di sicurezza a lungo termine dell'OMA in pazienti con asma moderato-grave. I risultati hanno mostrato che 'incidenza di tumori maligni erano simili nei gruppi trattati con

OMA e nei gruppi non trattati con OMA, rapporto di 0,84 (IC 95%, 0,62-1,13) e 0,98 (IC 95%, 0,71-1,36), rispettivamente, per tutti i tumori maligni. Lo studio ha concluso che la terapia con OMA non è associata a un aumentato rischio di insorgenza di malattie maligne¹⁰⁶.

Di Bona et al. hanno pubblicato uno studio per valutare la sicurezza a lungo termine di Omalizumab in pazienti con asma incontrollata. Questo studio retrospettivo, condotto in due centri nel sud Italia tra marzo 2007 e marzo 2016, ha incluso 91 pazienti. Solo un caso di malignità è stato segnalato. Un tumore del tratto digestivo è stato diagnosticato 1 anno dopo l'inizio del trattamento con OMA. A causa delle sue caratteristiche, gli autori hanno ritenuto improbabile che il trattamento fosse correlato al tumore. I dati trattati sono compatibili con i risultati dello studio EXCELS¹⁰⁷.

5.5 Conclusioni

L'omalizumab ha dimostrato una significativa efficacia clinica nel trattamento della CSU, tale da giustificare una collocazione di rilievo nell'ambito delle strategie terapeutiche di questa malattia.

La sicurezza di omalizumab è stata già riportata da vari ricercatori (soprattutto nel trattamento dell'asma in cui può essere necessario somministrare fino a 600 mg), l'obiettivo di questo studio è quello di valutare se e come sia possibile modulare la posologia in base alla risposta clinica del paziente.

L'AIFA ha stabilito che per la CSU, omalizumab può essere somministrato alla dose di 300 mg/mese per sei volte, con la possibilità di riprendere il trattamento per ulteriori 5 mesi in caso di recidiva dopo una sospensione di due o più mesi. Dopo la fine del secondo ciclo, il trattamento può essere proseguito se i pazienti aderiscono ai criteri di eleggibilità, in quanto secondo le recenti normative è rimborsato dal Servizio sanitario nazionale.

Il periodo di sospensione dovrebbe essere valutato dal clinico, dal momento che ci sono pazienti che richiedono un trattamento continuativo poiché nel periodo di sospensione obbligatorio hanno una recidiva di malattia, che potrebbe essere meglio controllata con una posologia ridotta di Omalizumab ma ugualmente efficace.

Nel decidere la posologia e gli intervalli di somministrazione, occorre tenere conto di almeno due fattori principali: da un lato l'entità dell'effetto clinico e la sicurezza e dall'altro i costi.

Vari studi sostengono che 300mg appare la posologia più adeguata a iniziare il trattamento, ma se si riuscissero a identificare pazienti che potrebbero successivamente beneficiare di una dose dimezzata, 150mg, si ridurrebbero nettamente i costi.

Il gold standard sarebbe quello di prevedere l'efficacia di uno schema terapeutico prima di prescrivere il farmaco per raggiungere la remissione, migliorare la salute dei pazienti e sarebbe utile dal punto di vista della farmacoeconomia.

Purtroppo, solo pochi studi hanno dimostrato una significativa associazione tra i livelli di un determinato biomarcatore e la risposta al trattamento. Infatti, i biomarcatori in particolare quelli relativi all'infiammazione e alla coagulazione, non sono abbastanza specifici per l'orticaria, in quanto possono essere elevati in molte altre condizioni che sono spesso comorbidità o addirittura una causa sottostante della CSU. Per questo motivo, il loro utilizzo nella pratica clinica è ancora limitato.

Nello studio i pazienti sono stati divisi in due gruppi in base UAS7 calcolato nella settimana precedente la nuova somministrazione, i pazienti con $UAS7 \leq 2$ sono denominati Gruppo 1 – “Fast responders”, quelli con $UAS7 \geq 7$ denominati Gruppo 2 – “Slow Responders”.

Ai pazienti “Fast responders” venivano somministrati 150 mg mentre ai “Slow responders” 300 mg. Si può notare inoltre che dalla quarta somministrazione 34 pazienti su 40 (85%) potevano utilizzare come dose di mantenimento 150 mg.

Ventotto pazienti su 40 (70%) hanno ottenuto la remissione, di questi 20 (71%) appartenevano al Gruppo 1 “fast responder” e i restanti 8 (29%) al gruppo “slow responder”.

Dodici pazienti su 40 sono andati incontro a recidiva (30%), di questi 9 appartenevano al Gruppo 2.

Si può osservare quindi che la maggior parte dei pazienti del Gruppo 1 è andata incontro a remissione mentre la maggior parte dei pazienti del Gruppo 2 ha presentato una recidiva, dal momento che hanno beneficiato del controllo della sintomatologia per un periodo minore.

Omalizumab 150 mg può essere utilizzato come dosaggio minimo efficace nei casi in cui è stato raggiunto il controllo della malattia, permettendo non solo di ridurre i costi ma anche di prolungare il più possibile il periodo di somministrazione. Durante il trattamento, il dosaggio può eventualmente richiedere un aggiustamento a causa del peggioramento della malattia (nello studio solo un paziente ha richiesto un aumento a 300 mg).

Il trattamento deve quindi essere mantenuto fino a quando i sintomi sono ben controllati, dopo di che dovrebbe essere interrotto, considerando però che possono verificarsi remissioni spontanee.

I nostri risultati suggeriscono che la dose di omalizumab può essere personalizzata sul singolo paziente, la sicurezza ed efficacia del farmaco ci consentono di fare una terapia “sartoriale”, tagliandola su misura a seconda delle esigenze del paziente.

Bibliografia

1. Frigas E, Park MA. Acute urticaria and angioedema: Diagnostic and treatment considerations. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2009;10:239–50.
2. Editors C, Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Contributors W, Craig T, et al. Practice parameter The diagnosis and management of acute and chronic urticaria : 2014 update Department of Internal Medicine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;133:1270–7.e66.
3. Weller K, Altrichter S, Ardelean E, et al. Chronische Urtikaria. Prävalenz, Verlauf, Prognosefaktoren und Folgen [Chronic urticaria. Prevalence, course, prognostic factors and impact]. *Hautarzt.* 2010;61(9):750-757. doi:10.1007/s00105-010-1933-8
4. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393-1414. doi:10.1111/all.13397
5. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Bernstein JA, Alikhan A. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(4):599-614. doi:10.1016/j.jaad.2018.01.020
6. Sanchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: associated risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:464-470.
7. Dice JP (2004) Physical urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 24:225–246
8. Taákapan O, Harmanyeri Y (2006) Evaluation of patients with symptomatic dermographism. *JEADV* 20:58–62
9. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, Magerl M, Altrichter S, Vieira dos Santos R, Maurer M, Zuberbier T (2007) Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol* 32:241–245
10. Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M (2014) Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 34:73–88. doi:10.1016/j.iac.2013.09.010
11. Du-Thanh A, Debu A, Lalheve P et al (2013) Solar urticaria: a time-extended retrospective series of 61 patients and review of literature. *Eur J Dermatol* 23:202–207. doi:10.1684/ejd.2013. 1933
12. Petalas K, Kontou-Fili K, Gratziou C (2009) Bronchial hyperresponsiveness in patients with cholinergic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 102:416–421. doi:10.1016/S10811206(10)60514-5

13. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Sakabe J, Kabashima-Kubo R, Hino R, Kobayashi M, Tokura Y (2014) Decreased expression of acetylcholine esterase in cholinergic urticaria with hypohidrosis or anhidrosis. *J Invest Dermatol* 134:276–279. doi:10.1038/jid.2013.244
14. Boyden SE, Desai A, Cruse G, Young ML, Bolan HC, Scott LM, Eisch AR, Long RD, Lee CC, Satorius CL, Pakstis AJ, Olivera A, Mullikin JC, Chouery E, Mégarbané A, MedlejHashim M, Kidd KK, Kastner DL, Metcalfe DD, Komarow HD (2016) Vibratory urticaria associated with a missense variant in ADGRE2. *N Engl J*
15. Rothbaum R, McGee JS (2016) Aquagenic urticaria: diagnostic and management challenges. *J Asthma Allergy* 9:209–213
16. Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, Cataldo N, Heiman F, Cricelli I, Levi M, Colombo D, Zagni E, Cricelli C, Vena GA (2016) Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br J Dermatol* 174: 996–1004. doi:10.1111/bjd.14470
17. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M (2016) Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* Epub ahead of print doi. doi:10.1016/j.jaci.2016.08.050
18. Tedeschi, A, Kolkhir, P, Asero, R, Pogorelov, D, Olisova, O, Kochergin, N, Cugno, M. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. *Allergy* 2014; 69: 683–691
19. Hong GU, Ro JY, Bae Y, Kwon IH, Park GH, Choi YH, Choi JH (2016) Association of TG2 from mast cells and chronic spontaneous urticaria pathogenesis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 117: 290–297. doi:10.1016/j.anai.2016.06.026
20. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP (2002) 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* 109:694–700
21. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS (2017) Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticarial. *Allergy* 72:519–533. doi:10.1111/all.13083
22. Chen Q, Zhai Z, Xu J, Chen W, Chen S, Zhong H, Huang X, Hao F, Song Z (2017) Basophil CD63 expression in chronic spontaneous urticaria: correlation with allergic sensitization, serum autoreactivity and basophil reactivity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31:463–468. doi:10.1111/jdv.13912
23. Jain S (2014) Pathogenesis of chronic urticarial: an overview. *Dermatol Res Pract* 2014:674709.doi 10.1155/2014/674709
24. Cugno M, MarzanoAV, Tedeschi A, Fanoni D, VenegoniL, Asero R (2009) Expression of tissue factor

- by eosinophils in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Clin Immunol* 148:170– 174.
doi:10.1159/000155748
25. KIDDIR J, COHEN S, SOSMAN A, FINK J. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1983;71:407–11.
 26. Grattan CEH. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin. Exp. Dermatol.* 2003;28:123–7.
 27. Siebenhaar F, Weller K, Mlynec A, Magerl M, Altrichter S, Vieira dos Santos R, Maurer M, Zuberbier T (2007) Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol* 32:241–245
 28. Cugno M, Borghi A, Garcovich S, Marzano AV. Coagulation and Skin Autoimmunity. *Front Immunol.* 2019;10:1407. Published 2019 Jun 20. doi:10.3389/fimmu.2019.01407
 29. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M (2011) IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase—a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One* 6(4):e14794. doi:10.1371/journal.pone.0014794
 30. Trinh HK, Pham DL, Ban GY, Lee HY, Park HS, Ye YM. Altered systemic adipokines in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;171:102-110. 141
 31. Yanase Y, Takahagi S, Hide M. Chronic spontaneous urticaria and the extrinsic coagulation system. *Allergol Int.* 2017
 32. Yanase Y, Morioka S, Iwamoto K, Takahagi S, Uchida K, Kawaguchi T, et al. Histamine and TLR ligands synergistically induce endothelial-cell gap-formation by the extrinsic coagulating pathway. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 in press
 33. Weller K, Schoepke N, Krause K, Ardelean E, Brautigam M, Maurer M. Selected urticaria patients benefit from a referral to tertiary care centres—results of an expert survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:e8-16.
 34. Akelma AZ, Cizmeci MN, Mete E, Tufan N, Bozkurt B. A neglected cause for chronic spontaneous urticaria in children: *Helicobacter pylori*. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015; 43:259-263
 35. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites—a systematic review. *Allergy* 2016;71:308-322.
 36. Sabroe R a, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black a, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br. J. Dermatol.* 1999;140:446–52
 37. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria

- and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):88-101. doi:10.1007/s12016-017-8628-1
38. Schoepke N, Młynek A, Weller K, Church MK, Maurer M. Symptomatic dermographism: An inadequately described disease. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol*. 2015;29:708–12.
 39. Młynek A, Vieira Dos Santos R, Ardelean E, Weller K, Magerl M, Church MK, et al. A novel, simple
 40. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1119-1130. doi:10.1016/j.jaip.2018.03.007
 41. Katsarou-Katsari a, Makris M, Lagogianni E, Gregoriou S, Theoharides T, Kalogeromitros D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2008;22:1405–11.
 42. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, Grattan CEH, Lawlor F, Mathelier-Fusade P, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias - EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol*. 2009;64:1715–21.
 43. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin. Transl. Allergy*. 2013;3:3.
 44. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321-333. doi:10.1159/000507218
 45. Baiardini I, Pasquali M, Braido F, Fumagalli F, Guerra L, Compalati E, et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). *Allergy*. 2005;60:1073–8.
 46. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: A patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2014;133:1365–72.e6.
 47. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet* 1992;339:1078-1080.
 48. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(3):196-205. doi:10.2340/00015555-0240
 49. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1742-175
 50. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H-1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin*

Immunol 2011;128:567-U195.

51. Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:705-709
52. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;76:295-297.
53. Asero R, Tedeschi A. Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistant chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:386-390
54. P.Kolkhir, F. André, M.K. Church, M. Maurer, and M. Metz, "Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria," *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 47, no. 1, pp. 19–36, 2017
55. Schoepke N, Asero R, Elrich A, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy*. 2019;74(12):2427-2436. doi:10.1111/all.13949
56. S. Gregoriou, D. Rigopoulos, A. Katsambas et al., "Etiologic aspects and prognostic factors of patients with chronic urticaria: nonrandomized, prospective, descriptive study," *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, vol. 13, no. 4, pp. 198–203, 2009.
57. A. Młynek, M. Magerl, M. Hanna et al., "The German version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings," *Allergy*, vol. 64, no. 6, pp. 927–936, 2009.
58. E. Amsler, F. Augey, A. Soria et al., "Chronic urticaria and hormones: is there a link?," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 30, no. 9, pp. 1527–1530, 2016.
59. R. H. Champion, S. O. B. Roberts, R. G. Carpenter, and J. H. Roger, "Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients," *The British Journal of Dermatology*, vol. 81, no. 8, pp. 588–597, 1969.
60. Y. S. Shin, D.-H. Suh, E.-M. Yang, Y.-M. Ye, and H.-S. Park, "Serum specific IgE to thyroid peroxidase activates basophils in aspirin intolerant urticaria," *Journal of Korean Medical Science*, vol. 30, no. 6, pp. 705–709, 2015.
61. M. Sánchez Borges, S. Tassinari, and A. Flores, "Epidemiologic features in patients with antihistamine-resistant chronic urticaria," *Revista Alergia México*, vol. 62, no. 4, pp. 279–286, 2015
62. A. Kasperska-Zajac, J. Sztylc, E. Machura, and G. Jop, "Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients," *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 41, no. 10, pp. 1386–1391, 2011.

63. S. A. Jones, S. Horiuchi, N. Topley, N. Yamamoto, and G. M. Fuller, "The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease," *The FASEB Journal*, vol. 15, no. 1, pp. 43–58, 2001.
64. A. Kasperska-Zajac, A. Grzanka, and A. DamasiewiczBodzek, "IL-6 transsignaling in patients with chronic spontaneous urticaria," *PLoS One*, vol. 10, no. 12, article e0145751, 2015.
65. Trinh HKT, Le PD, Ban GY, Lee HY, Park HS, Ye YM. Altered systemic adipokines in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016. doi:10.1159/000452626
66. Tedeschi A, Asero R, Marzano AV, et al. Plasma levels and skineosinophil-expression of vascular endothelial growth factor in patients with chronic urticaria. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2009. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02069.x
67. BelleguicC, CorbelM, GermainN, et al. Increased release of matrix metalloproteinase 9 in the plasma of acute severe asthmatic patients. *Clin Exp Allergy*. 2002. doi:10.1046/j.1365-2222.2002.01219.
68. Dilek F, Ozceker D, Ozkaya E, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in children with Chronic spontaneous urticaria. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2016. doi:10.4168/aaair.2016.8.6.522
69. L. Piemonti, P. Monti, M. Sironi et al., "Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells," *Journal of Immunology*, vol. 164, no. 9, pp. 4443–4451, 2000.
70. R. Asero, A. Tedeschi, R. Coppola et al., "Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria," *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 119, no. 3, pp. 705–710, 2007.
71. R. Asero, A. Tedeschi, P. Riboldi, S. Griffini, E. Bonanni, and M. Cugno, "Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer," *Allergy*, vol. 63, no. 2, pp. 176–180, 2008
72. R. Confino-Cohen, G. Chodick, V. Shalev, M. Leshno, O. Kimhi, and A. Goldberg, "Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study," *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 129, no. 5, pp. 1307–1313, 2012.
73. C. E. H. Grattan, "Basophils in chronic urticaria," *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, vol. 6, no. 2, pp. 139–140, 2001.
74. Kasperska-Zajac A, Damasiewicz-Bodzek A, Bieniek K, Skrzypulec-Frankel A, Tyrpien-Golder K, Grzanka A. Elevated circulating heat shock protein 70 and its antibody concentrations in chronic spontaneous urticaria. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018;31. doi:10.1177/0394632017750440.
75. Lin C-KE, Kaptein JS, Sheikh J. Differential expression of microRNAs and their possible roles in patients with chronic idiopathic urticaria and active hives. *Allergy Rhinol*. 2017;8. doi:10.2500/ ar.2017.8.0199

76. Asero, "D-dimer: a biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria," *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 132, no. 4, pp. 983–986, 2013.
77. A. Kaplan, M. Ferrer, J. A. Bernstein et al., "Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria," *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 137, no. 2, pp. 474–481, 2016.
78. K. Yasnowsky, S. Dreskin, B. Efav et al., "Chronic urticaria sera increase basophil CD203c expression," *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 117, no. 6, pp. 1430– 1434, 2006.
79. U.Raap,D. Wiczorek,M.Gehring et al., "Increased levelsof serum IL-31 in chronic spontaneous urticaria," *Experimental Dermatology*, vol. 19, no. 5, pp. 464–466, 2010.
80. R. Asero, A. V. Marzano, S. Ferrucci, and M. Cugno, "Ddimer plasma levels parallel the clinical response to omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria," *International Archives of Allergy and Immunology*, vol. 172, no. 1, pp. 40–44, 2017.
81. Y. Zheng, K. Le, R. Wada et al., "Population PK-PD and exposure-response modeling and simulation to support dose recommendation of Xolair in chronic idiopathic urticaria/ chronic," 2014, <http://Isop.Memberclicks.Net>.
82. R.K.Viswanathan,M.H.Moss,andS.K.Mathur,"Retrospective analysis of the efficacy of omalizumab in chronic refractory urticaria," *Allergy and Asthma Proceedings*, vol. 34, no. 5, pp. 446–452, 2013.
83. M. D. Straesser, E. Oliver, T. Palacios et al., "Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria," *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, vol. 6, no. 4, pp. 1386–1388.e1, 2018.
84. R. Ertas, K. Ozyurt, E. Ozlu et al., "Increased IgE levels are linked to faster relapse in patients with omalizumabdiscontinued chronic spontaneous urticaria," *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 140, no. 6, pp. 1749– 1751, 2017.
85. Asero, R., Ferrucci, S., Casazza, G., Marzano, A.V. and Cugno, M. (2019), Total IgE and atopic status in patients with severe chronic spontaneous urticaria unresponsive to omalizumab treatment. *Allergy*, 74: 1561-1563.
86. K. Iqbal, K. Bhargava, P. Skov, S. Falkencrone, and C. E. H. Grattan, "A positive serum basophil histamine release assay is a marker for ciclosporin-responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria," *Clinical and Translational Allergy*, vol. 2, no. 1, p. 19, 2012.
87. S. M. Hollander, S. S. Joo, and H. J. Wedner, "Factors that predictthesuccessofcyclosporinetreatmentforchronicurticaria," *Annals of Allergy, Asthma &*

Immunology, vol. 107, no. 6, pp. 523–528, 2011.

88. Rabe KF, Calhoun WJ, Smith N, Jimenez P. Can anti-IgE therapy prevent airway remodeling in allergic asthma? *Allergy* 2011;66:1142–51.
89. Yalcin AD. Advances in anti-IgE therapy. *Biomed Res Int* 2015;2015:317465
90. Sanchez J, Zakzuk J, Cardona R. Evaluation of a guidelines-based approach to the treatment of chronic spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):177–82. e1
91. Ferrer M, Boccon-Gibod I, Goncalo M, Inaloz HS, Knulst A, Lapeere H, et al. Expert opinion: defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol.* 2017;27(5):455–63.
92. Asero R, Canonica GW, Cristaudo A, Fierro MT, Girolomoni G, Marzano AV, et al. Critical appraisal of the unmet needs in the treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab: an Italian perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(6): 453–9
93. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):474-481. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.023
94. Hide M, Park HS, Igarashi A, Ye YM, Kim TB, Yagami A, et al. Efficacy and safety of omalizumab in Japanese and Korean patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *J Dermatol Sci.* 2017;87(1):70–8.
95. Kulthanan K, Tuchinda P, Likitwattananurak C, Weerasubpong P, Chularojanamontri L. Does omalizumab modify a course of recalcitrant chronic spontaneous urticaria?: a retrospective study in Asian patients. *J Dermatol.* 2018;45(1):17–23.
96. Turk M, Kocaturk E, Cure K, Yilmaz I. Two-week intervals during omalizumab treatment may provide better symptom control in selected patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;
97. Nettis E, Di Leo E, Foti C, Cegolon L, Vacca A. Efficacy and rapid activity of omalizumab retreatments in chronic spontaneous urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2017.
98. Ferrer M, Giménez-Arnau A, Saldana D, et al. Predicting Chronic Spontaneous Urticaria Symptom Return After Omalizumab Treatment Discontinuation: Exploratory Analysis [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Sep - Oct;6(5):1810]. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1191-1197.e5. doi:10.1016/j.jaip.2018.04.003
99. Asero R. Efficacy of omalizumab 150 mg/month as a maintenance dose in patients with severe chronic

- spontaneous urticaria showing a prompt and complete response to the drug. *Allergy*. 2018;73(11):2242-2244. doi:10.1111/all.13549
100. Curto-Barredo L, Spertino J, Figueras-Nart I, Exposito-Serrano V, Guilabert A, Mele-Ninot G, et al. Omalizumab up dosing allows disease activity control in refractory patients with chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2018;
 101. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, Frisenda F, Minenna E, Pasculli C, et al. Long-term "real-life" safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: a nine-year study. *Respir Med*. 2017;130:55–60.
 102. Iribarren C, Rahmaoui A, Long AA, Szeffler SJ, Bradley MS, Carrigan G, et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1489–95.e5.
 103. Konstantinou GN, Chioti AG, Daniilidis M. Self-reported hair loss in patients with chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab: an under-reported, transient side effect? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2016;48(5):205–7.
 104. Pinto Gouveia M, Gameiro A, Pinho A, Goncalo M. Long-term management of chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(7):735–42.
 105. Maurer M, Kaplan A, Rosen K, Holden M, Iqbal A, Trzaskoma BL, et al. The XTEND-CIU study: long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3): 1138–9.e7.
 106. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):560–7.e4.
 107. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, Frisenda F, Minenna E, Pasculli C, et al. Long-term "real-life" safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: a nine-year study. *Respir Med*. 2017;130:55–60.