



Omalizumab ve tedaviye dirençli kronik spontan ürtiker tedavisindeki yeri

Omalizumab and treatment-resistant chronic spontaneous urticaria

Aynur Akyol, Ayşe Öktem, Bengü Nisa Akay, Nihal Kundakçı, Ayşe Boyvat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Orta ve şiddetli astım hastalarının tedavisi için geliştirilmiş olan humanize monoklonal antikor yapıdaki omalizumabın tedaviye dirençli ürtikerde başarılı kullanımına dair bildirimler artmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2010-Ocak 2014 yılları arasında omalizumab tedavisi alan tedavilere dirençli 13 kronik spontan ürtikerli olgunun tedavi yanıtları, tedaviye bağlı yan etkiler ve tedavi sonrası hastaliksız geçen süre retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Omalizumab tedavisi verilen 13 kronik spontan ürtiker hastasının 10'unda ürtikeryal lezyon çıkışı belirgin olarak baskılanmış olup yan etki izlenmemiştir.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları tedaviye dirençli kronik ürtikerde omalizumabın etkili ve güvenli bir tedavi olduğu yönündeki literatür bilgilerini destekler niteliktedir. (Türkderm 2015; 49: 180-3)

Anahtar Kelimeler: Kronik spontan ürtiker, kronik ürtiker, omalizumab, anti-IgE, tedavi

Summary

Background and Design: Humanized monoclonal antibody omalizumab was developed for the treatment of moderate-to-severe asthma. However, recently, reports on the successful use of omalizumab in the treatment of resistant chronic urticaria are increasing in the literature.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated treatment response, adverse effects and duration of remission in 13 chronic spontaneous urticaria patients treated with omalizumab between May 2010 and January 2014.

Results: In ten of the thirteen patients treated with omalizumab, urticarial lesions were suppressed and no side effects were observed.

Conclusion: Our observations support the findings in the literature indicating that omalizumab is an effective and safe option in the management of treatment-resistant chronic urticaria. (Türkderm 2015; 49: 180-3)

Key Words: Chronic spontaneous urticaria, chronic urticaria, omalizumab, anti-IgE, treatment

Giriş

Tedaviye dirençli kronik ürtikerde omalizumab kullanımı son yıllarda giderek yaygınlaşmaya başlamıştır¹⁻⁴. Kronik ürtiker tedavi klavuzunda 2012 yılının sonunda yapılan son revizyona göre ikinci kuşak antihistamin ilaçların dört katına kadar çıkılan dozlarına yanıt vermeyen olgularda üçüncü basamak tedavide siklosporin A, lökotrien reseptör antagonistleri gibi omalizumab kullanımı da önerilmektedir⁵.

Rekombinant humanize monoklonal antikor yapısındaki omalizumab Immünglobulin E'nin (IgE) yüksek afiniteli IgE

reseptörüne (FcεR1) bağlanma bölgesindeki Cε3 alanına selektif şekilde bağlanarak etkisini göstermektedir^{6,7}. İlk olarak alerjik astım hastalarında endikasyon alan omalizumabın dirençli kronik ürtiker olgularında başarılı şekilde kullanımına dair veriler artmaktadır.

Çalışmamızda tedaviye dirençli kronik spontan ürtiker olgularında omalizumab etkinliği ile olası yan etkilerinin; tedavinin kesilmesinden itibaren semptomların nüks etmesine kadar geçen sürelerin ve olguların demografik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşe Öktem, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 581 40 51 E-posta: ayseoktem@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 02.02.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.06.2014

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

Gereç ve Yöntem

Mayıs 2010-Ocak 2014 yılları arasında tedaviye dirençli 13 kronik spontan ürtiker hastasında omalizumabın etkinliği, yan etkiler ve tedavi sonrası hastaliksız geçen süreler retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalarda kronik ürtiker etiyojisine yönelik testler yanında; otolog serum deri testi, total IgE düzeyi, tiroid otoimmünitesini değerlendirmek için anti-tiroglobulin (antiTG) ve anti-tiroid peroksidaz (antiTPO) otoantikor paneli araştırıldı.

Hastalara subkutan olarak uygulanan omalizumab dozları astım tedavi şemasına uygun şekilde kilo ve total IgE değerine göre belirlendi. Omalizumab tedavisi dokuz hastaya 300 mg/ayda bir kere, üç hastaya 150 mg/ayda bir kere uygulandı. Bir olguda (olgu 4) omalizumab total IgE ve kilo değerine göre hesaplanan dozda (225 mg/2 haftada bir kez) başlanıp klinik düzelme sağlandıktan sonra tedavinin altıncı ayından itibaren sırasıyla 225 mg/ayda bir kere ve 150 mg/ayda bir kere şeması ile uygulandı.

Bulgular

Omalizumab tedavisi alan 13 hastanın 12'si kadın olup yaşları 30-68 (ortalama 45,8 yaş), hastalık süreleri ise 1-19 yıl (ortalama 6,9 yıl) arasında değişmekteydi. On üç hastanın yedisinde (%53,8) ürtika lezyonlarına anjiyoödem eşlik etmekteydi. Otolog serum deri testi beş hastada (%38) pozitif bulundu. İki hastada total IgE değeri üst

sınının üzerinde olup 169 ve 188 IU/ml (normal aralık 0-150 IU/ml) olarak sonuçlandı. Tiroid otoantikorları bir hasta (hasta 13) haricinde normal aralıklarda idi. Bu hastada anti TPO değeri 38 IU/MI (normal aralık 0-9 IU/MI) olarak sonuçlandı. Hastaların demografik özellikleri ve omalizumab tedavisi ile ilgili bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaların hepsi ikinci kuşak antihistaminlerin dört katına kadar çıkarılan dozlarına ve lökotrien reseptör antagonisti ilaçlara dirençli idi. Omalizumab tedavisi öncesinde tüm hastalar sistemik kortikosteroid ve siklosporin tedavisi almış olup tedaviye direnç, yan etki veya doz azaltılması sırasında ürtikeryal lezyonların aktifleşmesi nedeni ile bu tedaviler kesilmişti. Dört hasta metotreksat tedavisine (1, 4, 8 ve 10 numaralı hastalar) dirençliydi. Omalizumab öncesinde dört hasta dapson, iki hasta doxepin, bir hasta IVIg tedavisi almış olup bu tedavilerle remisyon sağlanamamış idi.

Omalizumab uygulanan 13 hastanın 10'unda (%77) tedavi süresince tam remisyon elde edildi. Hastalarımızda tam remisyon ürtika lezyonları ile anjiyoödem ataklarının tamamen gerilemesi veya ürtika plak çıkışı ve kaşıntının, ek medikasyon (antihistaminik, lökotrien reseptör antagonisti) gereksinimi yaratmayan minimal semptomlar kalacak düzeyde baskılanması olarak tanımlanmıştır. İki ay süre ile 300 mg/ayda bir kere omalizumab alan üç hastada (3, 9 ve 12 numaralı hastalar) ürtika plak çıkışında hiç azalma olmaması üzerine tedaviye devam edilmedi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve tedavi bilgileri

Hasta	Yaş	Hastalık süresi	Total IgE	OSDT	Tiroid otoimmünitesi	Önceden alınan tedaviler	Omalizumab dozu	Tedavi süresi	Tedaviye yanıt	Nükse kadar geçen süre
1	40	5	169	NEGATİF	NEGATİF	KS, Cyc, dapson, MTX	300 mg/ayda 1	12 ay	tam	2 hafta
2	61	10	62	POZİTİF	NEGATİF	KS, Cyc, dapson, doxepin, IVIg	300 mg/ayda 1	32 ay	tam	4 hafta, tekrar başladı
3	45	10	4	POZİTİF	NEGATİF	KS, Cyc, dapson, doxepin	300 mg/ayda 1	2 ay	yanıt yok	
4	34	12	188	NEGATİF	NEGATİF	KS, Cyc, dapson, MTX	225 mg/2 haftada 1, 225 mg/ayda 1, 150 mg/ayda 1	21 ay	tam	tedavisi devam ediyor
5	57	2	103	POZİTİF	NEGATİF	KS, Cyc	300 mg/ayda 1	24 ay	tam	12 hafta, tekrar başladı
6	30	1	117	POZİTİF	NEGATİF	KS, Cyc	300 mg/ayda 1	22 ay	tam	tedavisi devam ediyor
7	49	2	132	NEGATİF	NEGATİF	KS, Cyc	150 mg/ayda 1	4 ay	tam	kontrole gelmedi
8	34	2	122	NEGATİF	NEGATİF	KS, Cyc, MTX	300 mg/ayda 1	6 ay	tam	12 aydır nüks yok
9	48	2	55	NEGATİF	NEGATİF	KS, Cyc	300 mg/ayda 1	2 ay	yanıt yok	
10	38	19	18	POZİTİF	NEGATİF	KS, Cyc, MTX	150 mg/ayda 1	6ay	tam	tedavisi devam ediyor
11	44	13	4	NEGATİF	NEGATİF	KS, Cyc	150 mg/ayda 1	6 ay	tam	tedavisi devam ediyor
12	68	10	11	NEGATİF	NEGATİF	KS, Cyc	300 mg/ayda 1	2 ay	yanıt yok	
13	48	2	106	NEGATİF	POZİTİF	Cyc	300 mg/ayda 1	4 ay	tam	tedavisi devam ediyor

KS: Kortikosteroid, Cyc: Siklosporin, MTX: Metotreksat, OSDT: Otolog serum deri testi

Omalizumab ile ürtika lezyonları baskılanan hastalarda tedaviye tam yanıt genellikle 24-72 saat içinde alınmış olup bir hastada (hasta 7) aylık verilen tedavinin ilk ayında ürtiker şiddeti azalmış olup ikinci uygulama sonrasında ise tam remisyona elde edildiği gözlemlendi. Tedaviye yanıt veren on hastanın beşinde (%50) omalizumab tedavisinin ilk aylarında önceden kullanmakta oldukları antihistamin ve lökotrien reseptör antagonisti ilaçlara devam edildi. Tedavi takibinde lezyonların tamamen baskılanması nedeniyle bu ek tedaviler sonlandırıldı. Omalizumaba yanıt veren hastalarımızda tedavi süreleri 4-32 aydı (ortalama tedavi süresi 16,7 ay). Yedi hastamızda tedaviye halen devam edilmektedir. Tedavi ile tam remisyona altındaki üç hastada (1, 2 ve 5 numaralı hastalar) omalizumab uygulamasına ara verilmesini takiben hastalık nüksüne kadar geçen süreler 2-12 hafta olarak gözlemlendi. Bu hastalardan ikinci ve beşinci olguda omalizumaba nüks nedeniyle tekrar başlandı. Bir hastamız (hasta 8) ise altı aylık omalizumab uygulamasının kesilmesinin ardından 12 aydır remisyondadır. Tedaviye tam yanıt veren bir hastamız ise dördüncü ay sonrasında kontrollere gelmediği için takip dışı kaldı. Tedaviye yanıt vermeyen üç hastanın birinde otolog serum deri testi pozitif iken tam yanıtı olan on hastanın dördünde pozitif olarak sonuçlandı. Omalizumab uygulaması sırasında hastalarda herhangi bir yan etki gözlemlenmedi.

Tartışma

Omalizumab IgE'ye bağlanan rekombinant humanize monoklonal antikordur. Sirkülasyondaki serbest IgE'ye bağlanan bu antikor, mast hücre ve bazofille bağlanmış olan IgE'ye veya IgG'ye bağlanmaz. Böylece IgE'nin efektör hücreye bağlanmasını engelleyerek aktivasyonunu ve selüler medyatörlerin salınımını engellemektedir.

Omalizumabın etkisini serbest IgE seviyesininin %10'un altına inmesi; serbest IgE'deki hızlı düşüş ile mast hücre ve bazofillerdeki yüksek afiniteli IgE resptörünün (FcεRI) down regülasyonu yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir^{2,8,9}.

Kronik spontan ürtikerli olguların %50'sinden fazlasında tiroid peroksidaza karşı otoreaktivite gösteren IgE yapıda antikorlar saptanmıştır¹⁰. Bu antikorlara ek olarak başka IgE tipinde otoantikorların olabileceği de düşünülmektedir. Bu nedenle omalizumab tedavisinin serbest IgE düzeyinde azalmaya neden olmasının yanında IgE yapısındaki otoantikorları da azaltarak etkili olabileceği ileri sürülmüştür².

Çalışmamızda dirençli kronik spontan ürtikerde omalizumabın güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu gözlemlenmiş olup bu sonuçlar bugüne kadarki literatür verilerini desteklemiştir. Omalizumabın tedaviye dirençli kronik spontan ürtiker ve indüklenabilir ürtiker hastalarında etkili olduğunu bildiren çok sayıda olgu bildirimini, küçük olgu serileri ve iki adet plasebo-kontrollü randomize çalışma bulunmaktadır^{1-3,11-24}.

Maurer ve ark.'nin¹ 2013 yılında yaptıkları faz 3 çok merkezli randomize çift kör çalışma ile Metz ve ark.'nin⁴ dört yıllık retrospektif analizinde hem kronik spontan ürtiker hem de kronik indüklenabilir ürtiker hastalarında omalizumab tedavisinin hızlı, yüksek oranda etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmıştır. Yine konvansiyonel tedavilere dirençli kronik spontan ürtikerli 110 hastanın retrospektif incelemesinde omalizumab semptomları baskılamada başarılı bulunmuştur²³.

Klinik çalışmalarda omalizumabın etkisinin genellikle erken dönemde, tedavi başlangıcından sonraki ilk hafta içinde ortaya çıktığı bildirilmektedir^{21,24}. Metz ve ark.'nin⁴ çalışmasında kronik spontan ürtikerli 21 hastanın 12'sinde omalizumab enjeksiyonunu takip eden

24 saat içinde etki başlangıcı izlenmiştir. Bu durum astım hastalarında görülen progresif tedavi yanıtından farklıdır. Astım hastalarında ilk dört hafta içinde tedaviye yanıt oranı %38 düzeylerinde iken bu oran 16. haftada %64'e kadar yükselebilmektedir^{8,25}.

Yine astım hastalarında total IgE düzeyinin düşük olması tedavi yanıtının daha düşük oranlarda kalması ile ilişkili bulunurken, bugüne kadarki literatür bilgileri ürtiker hastalarında tedaviye yanıt oranlarının IgE seviyesinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir^{4,9,14,18-20}. Bizim olgu serimizdeki 13 hastadan sadece ikisinde total IgE değeri üst sınırın üzerinde olup bu hastalar ve total IgE değeri normal aralıktaki olan sekiz hasta tedaviye tam yanıt vermiştir. Omalizumab tedavisi altında ürtika plak çıkışı devam eden üç hastanın ise total IgE değeri normal aralıktaki saptanmıştır. Bu sonuçlar da diğer literatür bilgileri gibi ürtikerde omalizumab tedavi etkinliğinin total IgE düzeylerinden bağımsız olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda omalizumab tedavisi altında ürtika lezyonları baskılanamayan üç hastanın birinde; tedaviye yanıt veren on hastanın dördünde otolog serum deri testinin pozitif olması nedeni ile tedaviye yanıt bu pozitiflikten bağımsız gibi görünmektedir. Bu bulgular daha önceki literatür bilgilerini desteklemektedir⁴.

Omalizumabın bugün için ürtiker tedavisinde optimal dozu ile ilgili net bilgiler bulunmamaktadır. Ürtiker tedavisinde kullanılan dozlar literatürde dört haftada bir kez 150 mg ile iki haftada bir kez 375 mg'ye kadar değişmektedir. Çalışmamıza başladığımız 2010 yılında önceki literatür bilgilerini göz önüne alarak omalizumab dozunu astım şemasını baz alarak kilo ve total IgE düzeylerine göre ayarladık.

Maurer ve ark.'nin¹ faz 3 çok merkezli randomize çift kör çalışmasında H1 antagonisti ilaçlara dirençli 323 kronik spontan ürtiker hastasına farklı dozlarda omalizumab ve plasebo ilaç verilmiştir. Omalizumabın 150 mg ve 300 mg dozlarında plaseboya göre anlamlı olarak etkili olduğu ancak 75 mg'nin semptomları baskılamada yetersiz olduğu gösterilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri ve Almanya'dan hastaların katıldığı çok merkezli başka bir çalışmada 90 kronik spontan ürtikerli hastada 75 mg, 300 mg ve 600 mg omalizumab ve plasebonun etkinliği karşılaştırılmıştır. Hastalara tek doz omalizumab uygulamasından sonra dördüncü haftada 300 mg ve 600 mg omalizumab dozunun plaseboya göre anlamlı olarak yüksek etkinlik gösterdiği, 75 mg ile plasebo arasında etkinlik açısından anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada 300 mg omalizumab dozunun ürtikeryal semptomların tedavisinde optimal doz olabileceği öne sürülmüştür²⁴.

Metz ve ark.⁴ da omalizumab etkinliğinin total IgE düzeyinden bağımsız olmasını dikkate alarak iki tedavi seçeneği önermişlerdir; ilk seçenek tedaviye düşük doz ile başlayıp klinik yanıtı göre doz yükseltmek, ikinci seçenek ise yüksek dozda tedaviye başlayıp klinik takip sırasında uygun dozlara düşmek. Yazarlar çoğu hastanın 150 mg'ye yanıt vermesi ve tedavinin maliyetini de göz önüne alarak ilk seçeneğin tercih edilmesini daha doğru bulduklarını belirtmişlerdir.

Bugüne kadar ki bilgiler ışığında dört haftada bir kez 150-300 mg omalizumab dozu çoğu hastada semptomları baskılamada yeterli olmaktadır^{24,26}.

Bizim çalışmamızda, total IgE değeri normal sınırın üzerinde olan bir hastaya (hasta 4) kilo ve total IgE değerine göre hesaplanan dozda (225 mg/2 haftada bir kere) omalizumab başlanmış ve bu hastada altı ay boyunca tedaviye tam yanıt alınmıştır. İdame tedavisi olarak doz sırasıyla 225 mg/ayda bir kere ve 150 mg/ayda bir kere olacak şekilde azaltıldığında remisyona devam ettiği izlenmiştir. Bu sonuç Metz ve ark.'nin gözlemlerine benzer olarak 150 mg/ayda bir kere şeması ile

başlanıp, yanıt vermeyen hastalarda doz artımı ya da tedavi sıklığında değişikliğe gidilmesinin uygun olabileceğini düşündürmektedir.

Omalizumab tedavisi güvenli ve iyi tolere edilen bir tedavi olup yan etki insidansı hemen hemen tüm çalışmalarda benzer olarak düşük oranda bildirilmektedir. Çalışmamız sırasında 13 hastanın hiçbirinde omalizumab tedavisine bağlı yan etki izlenmemiştir.

Omalizumab tedavisi kesildikten sonra semptomlar hemen her zaman tekrarlamaktadır. Tedavi bitiminden sonraki relaps süreleri ile ilgili veriler kısıtlı olmakla beraber bu sürenin üç hafta ile birkaç ay arasında değiştiği bildirilmektedir^{2,4,27}.

Ancak az sayıda hastanın tedavi bitiminden sonra uzun dönem asemptomatik oldukları da bildirilmiştir^{4,27}. Bizim serimizde omalizumaba yanıt veren ve tedavisine ara verilen hastalarda tedavi bitiminden nükse kadar geçen süreler birinci, ikinci ve beşinci olgularda sırası ile 2 hafta, 4 hafta, 12 hafta olarak saptanmıştır. Bir olguda omalizumab tedavisi sonrasında 12 aydır ürtika plak çıkışı izlenmemiştir (hasta 8).

Bugünkü literatür bilgileri ve bizim klinik gözlemlerimiz omalizumab tedavisinin dirençli ürtikerde etkili ve güvenli bir tedavi ajanı olduğunu göstermektedir. Bu etki total IgE düzeyinden, tiroid otoimmünitesi ve otolog serum deri testi pozitifliğinden bağımsız gibi görünmektedir. Optimal tedavi dozları ve tedavi aralıklarının belirlenmesi için çok merkezli, geniş hasta sayılarının dahil olduğu çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır, **Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Aynur Akyol, Ayşe Öktem, Bengü Nisa Akay, Nihal Kundakçı, Ayşe Boyvat, **Dizayn:** Aynur Akyol, Ayşe Öktem, Bengü Nisa Akay, Nihal Kundakçı, Ayşe Boyvat, **Veri Toplama veya İşleme:** Ayşe Öktem, Bengü Nisa Akay, **Analiz veya Yorumlama:** Ayşe Öktem, Ayşe Boyvat, **Literatür Arama:** Ayşe Öktem, Ayşe Boyvat, **Yazan:** Ayşe Öktem, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir. **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al: Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
2. Metz M, Maurer M: Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:406-11.
3. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al: Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
4. Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M: Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci* 2014;73:57-62.
5. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T: Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11:971-8.
6. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C: The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:459-65.
7. Babu KS, Arshad SH, Holgate ST: Omalizumab, a novel anti-IgE therapy in allergic disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2001;1:1049-58.
8. Holgate S, Buhl R, Bousquet J, Smith N, Panahloo Z, Jimenez P: The use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: A clinical experience update. *Respir Med* 2009;103:1098-113.
9. Saavedra MC, Sur S: Down regulation of the high-affinity IgE receptor associated with successful treatment of chronic idiopathic urticaria with omalizumab. *Clin Mol Allergy* 2011;9:2.
10. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M: IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase—a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One* 2011;6:14794.
11. Boyce JA: Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1415-8.
12. Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M: Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63:247-9.
13. Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M: Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63:1563-5.
14. Godse KV: Omalizumab in severe chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:157-8.
15. Spector SL, Tan RA: Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:190-3.
16. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK: Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:569-73.
17. Ivyanskiy I, Sand C, Thomsen SF: Omalizumab for chronic urticaria: a case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol* 2012;4:19-26.
18. Song CH, Stern S, Giruparajah M, Berlin N, Sussman GL: Long-term efficacy of fixed-dose omalizumab for patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:113-7.
19. Lefèvre AC, Deleuran M, Vestergaard C: A long term case series study of the effect of omalizumab on chronic spontaneous urticaria. *Ann Dermatol* 2013;25:242-5.
20. Büyükköztürk S, Gelincik A, Demirtürk M, Kocaturk E, Colakoğlu B, Dal M: Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. *J Dermatol* 2012;39:439-42.
21. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, et al: Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202-9.
22. Kutlu A, Karabacak E, Aydın E, Ozturk S, Bozkurt B: A patient with steroids and antihistaminic drug allergy and newly occurred chronic urticaria angioedema: What about Omalizumab? *Hum Exp Toxicol* 2014;33:882-5.
23. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J: Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:1225-8.
24. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A: A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:567-73.
25. Tarantini F, Braidò F, Baiardini I, Fumagalli F, Passalacqua G, Canonica GW: Targeted therapy for allergic asthma: predicting and evaluating response to omalizumab. *Expert Rev Clin Immunol* 2007;3:463-7.
26. Magerl M, Staubach P, Altrichter S, et al: Effective treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:665-6.
27. Ferrer M, Gamboa P, Sanz ML, Goikoetxea MJ, Cabrera-Freitag P, Javaloyes G: Omalizumab is effective in nonautoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1300-2.