

# Tedaviye Dirençli Kronik Ürtikerde Oral Mirtazapin

## Oral Mirtazapine in Persistent Chronic Urticaria

Mustafa Kulaç, Şemsettin Karaca, Ömer Özbulut\*, Ayşenur Çetişli

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji, \*Psikiyatri Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye

### Özet

Kronik ürtiker, ürtiker şikayeti ile dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların yaklaşık olarak %75'ini oluşturur ve uzun yıllar sebat edebilir. Kronik ürtiker, kaşıntı ve lezyonların tedavilere dirençli olması nedeni ile yaşam kalitesini önemli ölçüde bozar. Kronik ürtiker semptomlarının meydana getirdiği yaşam kalitesi bozukluğu ekzema veya by-pass için bekleyen koroner hastalarınıninkine eşdeğerdir. Tedavide kullanılan başlıca ilaçlar antihistaminiklerdir. Ancak oral H1 reseptör antagonistlerinin standart kullanımına iyi bir yanıt alınma şansı % 50'nin altındadır. Bu yüzden şiddetli refrakter kronik ürtiker vakalarında, immunsupresif ve immunmodulator tedaviler gerekebilir. Bu tedaviler belirgin yan etki potansiyeline ve kullanım gücüne sahiptirler. Güncel iki raporda, geleneksel tedavilere dirençli üç kronik ürtiker vakasının, antidepresan bir ilaç olan mirtazapin ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği rapor edilmiştir. Burada, antihistaminik, lökotrien antagonistleri ve sistemik kortikosteroidler ile kombinezon tedavilerine dirençli, oral mirtazapine cevap veren üç vaka sunuyoruz. (*Turkderm 2008; 42: 31-3*)

**Anahtar Kelimeler:** Kronik ürtiker, tedavi, mirtazapin

### Summary

Chronic urticaria accounts for up to 75% of patients with urticaria attending dermatology clinics and can persist for many years. Chronic urticaria often causes significant quality of life issues due to pruritus and urticarial lesions resistant to treatment. Patients attending urticaria clinics have a similar impairment of quality of life as those with eczema or those with coronary disease awaiting by pass surgery. A good response to standard treatment with oral H1 receptor antagonists occurs in under 50%. Immunomodulatory or immunosuppression therapy might therefore required in patients with severe refractory chronic urticaria. But these treatments have too many adverse effects and difficulties in their using. In two current reports, three cases of severe chronic urticaria, unresponsive to conventional therapy, with a successful response to antidepressant mirtazapine were presented. Herein we present three cases responding oral mirtazapine, resistant combination therapies including antihistaminics, leucotrien antagonists and systemic corticosteroids. (*Turkderm 2008; 42: 31-3*)

**Key Words:** Chronic urticaria, treatment, mirtazapine

Ürtiker, eritemli, deriden kabarık, kaşıntılı, dermisin yüzeyel kısmını tutan, değişik büyüklüklerde ödemli papül ve plaklarla karakterize, kutane vasküler bir reaksiyondur. Ürtiker ve anjiödem oldukça sık görülen hastalıklardır. Ürtiker semptomları 6 haftadan daha uzun sürüyorsa "kronik ürtiker" denilir. Fiziksel ve diğer nedenlerin dışlandığı kronik ürtiker vakaları "kronik idyopatik ürtiker" olarak adlandırılır. Kronik idyopatik ürtiker, tüm kronik ürtikerlerin %70- 90'ını

oluşturur ve genel populasyonun % 0,1'ini etkiler<sup>1,2</sup>. Kronik idyopatik ürtikerde, pururitus ve urtikeryal lezyonların tedaviye direnci hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte, depresyon, ajitasyon ve uyku bozukluklarına neden olabilmektedir<sup>3</sup>. Tedavide kullanılan başlıca ilaçlar antihistaminiklerdir. Ancak oral H1 reseptör antagonistlerinin standart kullanımına her zaman iyi bir yanıt alınamayabilir<sup>4</sup>. Bunlara cevap vermeyen olgularda kortikosteroidler, immunsupresif ve

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Mustafa Kulaç, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Afyon, Türkiye Tel.: 0272 217 17 53 E-mail: drmustafakulac@hotmail.com



immunomodülatör ilaçlar, intravenöz immünoglobülin ve plazmaferez gibi tedaviler gerekebilir<sup>5</sup>. Bu tedavilerin geniş yan etki profiline sahip olması ve uygulama zorlukları kullarımlarını sınırlar<sup>6</sup>. Güncel iki raporda, geleneksel tedavilere dirençli üç kronik ürtiker hastasının antidepresan bir ilaç olan mirtazapin ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği rapor edilmiştir<sup>7,8</sup>. Burada kliniğimizde takip ettiğimiz, oral antihistaminikler, famotidin, lökotrien antagonistleri ve sistemik steroidler ile kombine tedaviye dirençli; oral mirtazapine cevap veren üç vakayı sunuyoruz.

#### Olgu 1

Elli iki yaşında erkek hasta, 6 aydır devam eden şiddetli kaşıntı ve kabarıklık, göz kapakları ve dudağında şişme şikayeti ile başvurdu. Desloratadin, hidrosizin, famotidinden oluşan kombine tedaviye rağmen şikayetleri büyük ölçüde devam etmekteydi. Hastanın etyolojik açıdan değerlendirilmesinde ürtikeri tetikleyebilecek herhangi bir neden bulunamadı. Kronik idyopatik ürtiker olarak kabul edilerek hastaneye yatırıldı. Almakta olduğu ilaçların dozları artırıldı (desloratadin 2x1, hidrosizin 3x1 ve famotidin 2x1) ve tedaviye montelukast sodyum 10 mg tablet 2x1 olarak eklendi. Bu tedavi ile semptomlarda hafif bir azalma oldu. Takip eden günlerde yeni lezyonlar çıkmaya devam etti. Tedaviye 32 mg metilprednizolon eklendi. Buna rağmen hastanın şikayetlerinde ancak %50'lik bir iyileşme sağlanabildi. Bir hafta sonra tedaviye günlük 30 mg mirtazapin eklendi. Dramatik olarak hastanın tüm semptomları 24 saat içinde kayboldu. Takip eden günlerde antihistaminikler ve kortikosteroid kademeli olarak kesildi. Mirtazapin tedavisinin 17. gününde bu ilaç dışında diğer ilaçlar kesildi. Hastada hafif ağız kuruluğu ve orta şiddette sedasyon dışında yan etki gelişmedi. Hasta iki ay boyunca günlük 30 mg mirtazapin ile semptomsuz olarak takip edildi. Daha sonra doz 15 mg'a düşüldü. Bir aydır bu dozda şikayet olmaksızın tedaviye devam etmektedir.

#### Olgu 2

Üç aydır şiddetli ürtiker ve anjiyoödem olan hasta kliniğimize başvurdu. Hikayesinde 15 yıldır ayda birkaç kez hafif şiddette ürtiker atağı geçirdiği ve günde bir-iki adet hidrosizin tablet ile iyileştiğini ifade etmekteydi. Son üç ayda şikayetleri şiddetlenerek her gün ürtiker atağı geçirmeye başlamış. Hidrosizin tabletden daha çok almasına rağmen hastalığı devam etmiş. Dermatoloğa başvuran hastaya, üç farklı antihistaminik ve famotidinden oluşan tedavi uygulanmış. Şikayetlerinde ancak hafif bir düzelme olmuş. Kliniğimize başvuran hastanın yapılan tetkiklerinde etyolojik bir neden bulunamadı. Tedaviye 30 mg/gün mirtazapin eklendi. Üç gün sonra ürtiker semptomları tamamen kayboldu. Diğer tedaviler bir hafta içinde kademeli olarak kesildi. Hasta iki aydır 30 mg/gün mirtazapin ile ürtiker atağı olmaksızın takip edilmektedir.

#### Olgu 3

On gün önce başlayan yaygın kaşıntılı kabarıklık ve dudaklarda şişlik şikayeti ile hastanemiz acil servisine başvuran 23 yaşında erkek hasta kliniğimize sevk edilmiş. Akut ürtiker olarak değerlendirilen hasta servise yatırıldı. Desloratadin 1x1, hidrosizin 4x1 başlandı. Semptomları devam eden hastaya üç gün i.m. olarak 40 mg metilprednizolon uygulandı. Şikayetleri tamamen gerilemesi üzerine oral antihistaminik tedavisi düzenlenerek taburcu edildi. On gün sonra ilaçlara rağmen şikayetleri yeniden başlamış. Ayrıca nefes almada güçlük nedeni

üç dört kez acil polikliniklere başvurmuş. Her defasında yüksek dozda prednol ampul uygulanmış. Şikayetlerin 2 aydan uzun sürmesi üzerine kliniğimize başvuran hasta kronik ürtiker olarak değerlendirildi. Etiyolojik bir neden saptanamadı. Almakta olduğu desloratadin 1x1 ve hidrosizin 4x1 tedavisine, montelukast 10 mg 2x1 ve famotidin 40 mg 2x1 eklendi. Şikayetlerinde minimal düzelme olması üzerine, tedaviye 30 mg/gün mirtazapin eklendi. Bir haftada şikayetleri azalarak kaybolan hastanın diğer ilaçları kademeli olarak kesildi. Hasta bir aydır birkaç kez gelişen hafif şiddette ataklar dışında problemsiz olarak takip edilmektedir.

#### Tartışma

Trisiklik antidepresanların antipruritik ve antihistaminik etkileri iyi bilinmektedir.

Doksepin ve amitriptilin bu amaçla en çok kullanılan ilaçlardır. Bunların H1, H2, muskarinik,  $\alpha 1$  ve  $\alpha 2$  reseptörlerini antagonize edici özelliği de bulunmaktadır<sup>9</sup>. Doksepin, difenhidramin ile karşılaştırıldığında 775 kat, hidrosizin ile karşılaştırıldığında 56 kat daha potent antihistaminik özellik gösterir<sup>10</sup>. Doksepin, antimuskarinik etkilerine bağlı olarak sıklıkla ağız kuruluğu, konstipasyon, görme bulanıklığı, dar açılı glokom ve üriner retansiyon gibi yan etkilere yol açar. Bu etkiler özellikle glokom ve prostat hiperplazisi olan yaşlı hastalarda daha belirgindir. Ayrıca antihistaminik etkileri nedeniyle sedasyon ve kilo alımına;  $\alpha 1$  adrenerjik antagonist etkisi nedeniyle de ortostatik hipotansiyona neden olabilir. Bunlara ek olarak, EKG de bozulmalar, doz bağımlı epileptik nöbetler, agranülozitoz, hepatotoksisite, fotosensitivite, papüler erüpsiyon, peteşi ve aşırı terleme gibi daha az görülen yan etkilere yol açabilir<sup>10</sup>. Topikal uygulamada uygulama alanında yanma ve iğnelenme hissi olabilir<sup>11</sup>. Ayrıca çok sayıda ilaç ile karaciğerde etkileşime girerler. Bu nedenlerle doksepinin ürtiker tedavisinde kullanımı oldukça sınırlıdır.

Mirtazapin, noradrenerjik, spesifik serotonerjik antidepresandır. Adrenerjik  $\alpha 2$  otoreseptör ve  $\alpha 2$  heteroreseptörleri bloke eder. 5HT2 ve 5HT3 reseptörlerini bloke edici etkisi de vardır. H1 reseptörleri üzerine de güçlü antagonistik özelliklere sahiptir<sup>7,12</sup>. Kronik ürtikerli hastalardaki etkinliği büyük olasılıkla bu etkisinden kaynaklanmaktadır. Ek olarak  $\alpha 2$  adrenerjik ve serotonerjik antagonizma da kaşıntının santral azaltılmasında etkili olabilir<sup>7</sup>.

Diğer trisiklik antidepresanlarla karşılaştırıldığında mirtazapinin güvenli bir kullanım profili vardır. Tek doz alınması uyumu artırır. İlaç etkileşim potansiyeli düşüktür. Güçlü anksiyolitik özelliğe sahip olması da ürtiker tedavisindeki antihistaminik etkinliğine katkı sağlayabilir<sup>7,8</sup>. Thormann ve arkadaşları egzersiz ile ilişkili kronik ürtikeri olan iki hastada mirtazapine tedavisine iyi cevap alırlarken, soğuk ürtikerli bir hastada etkili olmadığını bildirmişlerdir. Ürtikeryal lezyonları fiziksel aktivite ve terlemeyle artan 36 yaşındaki bayan hastada 30 mg/gün prednisolon ile iyi sonuçlar alırken, standart antihistaminik dozlarla cevap alamamışlar; bu hastada daha sonra tek başına 30 mg/gün mirtazapine ile ürtikeryal lezyonlarda tam düzelme olduğunu rapor etmişlerdir. Hastanın takiplerinde fiziksel aktiviteden iki- üç saat önce alınan 15 mg mirtazapinin yeni lezyon oluşumunu engellediğini bildirmişlerdir. Fiziksel ürtikeri olan H1 antihistaminikler, montelukast sodyum, sik-

Iosporin, azotiopürin tedavilerine cevap vermeyen 39 yaşında erkek hastada 30 mg /gün mirtazapin ile iki hafta içinde tam iyileşme gözlemlenmişler ancak kilo alımı ve duygu durum değişikliği nedeniyle ilaç dozunu 15 mg/gün'e düşerek devam ettiklerini ifade etmişlerdir. Ciddi soğuk ürtikeri olan 40 yaşında bir erkek hastada ise dokuz gün mirtazapin tedavisi ile cevap alamadıklarını bildirmişlerdir<sup>8</sup>. Son bir raporda ise konvansiyonel tedavilere dirençli 70 yaşında bir hastada 15 mg/gün mirtazapine ile 7 gün içinde ürtikeryal lezyonların tamamen kaybolduğu rapor edilmiştir<sup>7</sup>.

Mirtazapine bağlı olarak en sık görülen yan etkiler ağız kuruluğu, sedasyon ve kilo alımıdır. Somnolans %54 hastada görülebilir. Ancak % 10 hastada ilacı kesmeye neden olmuştur. Binde bir oranında görülen nötropeni ilacın kesilmesiyle düzelir. Ortostatik hipotansiyon, doksepine kıyasla oldukça nadir görülür. Alkol ve diazepam ile alınırsa kognitif ve motor fonksiyonları etkileyebileceği unutulmamalıdır<sup>12</sup>.

Biz de kliniğimizde takip ettiğimiz üç hastada mirtazapin ile hızlı ve güçlü etkiler elde ettik. Ağız kuruluğu ve hafif şiddette sedasyon dışında yan etki gözlemlenmedi. Mirtazapinin iyi tolere edilmesi ve doksepine göre daha güvenilir olması nedeniyle sunmayı uygun gördük. Mirtazapinin kronik ürtiker tedavisinde yan etkileri az ve etkili bir tedavi seçeneği olabileceği düşünüyoruz. Ancak kronik ürtikerdeki etkinliğinin kanıtlanması için daha geniş serilerde, prospektif ve kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Alonso, L. Urticaria and angioedema, *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1999; 27:71-3.
2. Kaya Tİ, Akyol A. Ürtiker patogenezi: Kronik idiopatik ürtiker konusunda gelişmeler. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi*. 1999; 9: 41-50.
3. Sukan M, Maner F, Tosun M. Kronik Ürtikerin Psikiyatrik Yönü. *Yeni Symposium*. 2005; 43: 167-72
4. Humphreys F, Hunter JAA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol*. 1998; 138: 635-8.
5. Black AK. Treatment of refractory chronic urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2000; 25: 154-66.
6. Kaplan AP, Charleston SC. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *N Engl J Med*. 2002; 346: 175-9.
7. Bigata X, Sais G, Soler F. Severe chronic urticaria: Response to mirtazapine. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53: 916-17.
8. Thormann H, Bindslev-Jensen C. Mirtazapine for chronic urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2004; 84: 475-500.
9. Hollister LE. Antidepressant agents. In : *Basic & Clinical Pharmacology*. Katzung BG (eds). Appleton & Lange. 1992: 411-19.
10. Tennyson H, Levine L. Neurotropic and psychotropic drugs in dermatology. *Dermatol Clin*. 2001; 19: 179-97.
11. Bonnel RA, Grenade L, Karwoski CB, Beitz JG. Allergic Contact Dermatitis from topical doxepin: Food and Drug Administration's postmarketing surveillance experience. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48: 294-6.
12. Hundley JL, Yosipovitch G. Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 889-91.