



Kronik spontan ürtikerde omalizumab tedavisinin etkinliği: Retrospektif değerlendirilme

The efficacy of omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria: A retrospective analysis

● Meltem Türkmen, ● Melis Çoban, ● Sinan Doğan, ● Fatma Uygur, ● İbrahim Hakkı Soylu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Omalizumab, immünooglobulin E'ye (IgE) bağlanan rekombinant humanize monoklonal antikordur. IgE'nin efektör hücreye bağlanmasını engelleyerek aktivasyonu dolayısıyla da selüler medyatörlerin salınımını inhibe etmektedir. Omalizumab H1-antihistaminiklere dirençli kronik spontan ürtiker (KSÜ) olgularında endikasyon almış olup, KSÜ'de başarılı şekilde kullanımına dair veriler artmaktadır. Çalışmamızda, kliniğimizde takip ettiğimiz tedaviye dirençli KSÜ olgularında omalizumab etkinliği ile olası yan etkilerinin; tedavinin kesilmesinden itibaren semptomların nüks etmesine kadar geçen sürelerin ve olguların klinik ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde takip ettiğimiz ve 300 mg/ay subkutan omalizumab tedavisi alan 130 KSÜ olgusu retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Omalizumab tedavisi alan 130 hastanın %77,8'inde tam remisyona sağlandı. Remisyon nedeniyle tedavisi sonlandırılmış olan 80 hastanın %55'inde 2 ay-1 yıl içinde relaps gözlemlendi. Tedaviye tekrar başlanan hastalarda, ilacın etkinliğinde bir kayıp olmadığı ve etkinliğinin değişmediği gözlemlendi. %6 hastada tedaviye yanıt alınmadı. Klinik iyileşmenin yaş, cinsiyet, anjiyoödem varlığı, tiroid otoantikör yüksekliği ve hastalık süresinden bağımsız olduğu gözlemlendi. Hastalarda ciddi bir yan etki saptanmadı.

Sonuç: Dirençli KSÜ olgularında omalizumab etkin ve güvenli bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Ürtiker, tedavi, omalizumab

Abstract

Background and Design: Omalizumab is recombinant humanized monoclonal antibody that binds to immunoglobulin E (IgE). It inhibits the activation of IgE by binding to the effector cell, thereby inhibiting the release of cellular mediators. Omalizumab is indicated in H1-antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria (CSU) cases and data on successful use in CSU is increasing.

The aim of this study was to evaluate the efficacy and possible side effects of omalizumab, the period from the discontinuation of treatment to the relapse of symptoms, and the clinical and demographic characteristics of patients with refractory CSU.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated the data of 130 patients with refractory CSU who received subcutaneous 300 mg/month omalizumab therapy in our clinic.

Results: Complete remission was achieved in 77.8% of the patients. Of the 80 patients who discontinued therapy due to remission, 55% had relapses within 2 months to 1 year. It was observed that the efficacy of the drug was not lost and the efficacy did not change in the patients who started the treatment again. Six percent of the patients did not respond to treatment. Clinical improvement was found to be independent of age, gender, presence of angioedema, high thyroid autoantibody levels and disease duration. No serious side effects were found in the patients.

Conclusion: In patients with refractory CSU, omalizumab is an effective and safe treatment option.

Keywords: Urticaria, therapy, omalizumab

Giriş

Ürtiker eritemli-ödemli papüller, anjiyoödem veya her ikisinin bir arada gelişmesiyle kendini gösteren bir deri hastalığıdır^{1,2}. Kronik spontan ürtiker (KSÜ), etiolojisi tam

olarak bilinmeyen, semptomların 6 haftadan daha uzun süre devam ettiği bir ürtiker formudur. KSÜ prevalansı %0,5-1 arasında değişmektedir². Olguların yarısına anjiyoödem eşlik etmektedir².

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Meltem Türkmen, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İzmir, Türkiye. Tel.: +90 232 250 50 50 E-posta: meltemturkmen@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 28.03.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27.11.2018 **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1216-2253

Omalizumab, immünooglobulin E'ye (IgE) bağlanan rekombinant humanize monoklonal antikör olup, IgE'nin efektör hücreye bağlanmasını engelleyerek aktivasyonunu dolayısıyla da selüler medyatörlerin salınımını inhibe etmektedir³⁻⁶. H1-antihistaminiklere dirençli KSÜ olgularında endikasyon almış olup, KSÜ'de başarılı şekilde kullanımına dair veriler artmaktadır.

Çalışmamızda, kliniğimizde takip ettiğimiz tedaviye dirençli KSÜ olgularında; olguların klinik ve demografik özelliklerinin, omalizumab etkinliği ile olası yan etkilerinin, tedavinin kesilmesinden itibaren semptomların nüks etmesine kadar geçen sürelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2014-2017 yılları arasında tedaviye direnç nedeni ile omalizumab başladığımız 130 KSÜ hastasında omalizumabın etkinliği, yan etkiler ve tedavi sonrası hastalısız geçen süreler retrospektif olarak incelendi. Hastalara uygulanan omalizumab dozları ürtiker tedavi şemasına uygun olacak şekilde, hasta kilosu ve serum IgE seviyelerinden bağımsız olarak, 4 haftada bir 300 mg subkutan uygulama şeklinde uygulandı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri; kaydedilmiş olan tedavi öncesi, ilk enjeksiyondan sonraki hafta ve üçüncü enjeksiyondan sonraki Ürtiker Aktivite Skorları (ÜAS7) incelendi. Ayrıca tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayındaki kaydedilmiş olan Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) gözden geçirildi. Tiroid otoimmünitesini değerlendirmek için anti-tiroglobulin ve anti-tiroid peroksidaz otoantikör paneli incelendi. Çalışmaya indüklenebilir ürtiker hastaları dahil edilmedi. Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay numarası: 86-2019). Çalışmamıza katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

İstatistiksel Analiz

Araştırmada kullanılan tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi.

Bulgular

Omalizumab tedavisi alan 130 hastanın 83'ü (%63,8) kadın olup yaşları 14-82 (ortalama: 42,4 \pm 15,7 yaş), hastalık süreleri ise 6 ay-40 yıl (ortalama: 5,7 \pm 6,5 yıl) arasında değişmekteydi. Kırk beş (%34,6) hastada tiroid otoantikör yüksekliği saptandı. Hastaların 72'sine (%55,3) anjiyoödem eşlik etmekteydi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

Hastaların hepsi tedavi kılavuzlarında önerildiği şekilde uyguladığımız ikinci kuşak antihistaminik dört katına kadar çıkılan dozlarına ve lökotrien reseptör antagonisti ilaçlara dirençliydi.

Omalizumab uygulanan 130 hastanın 80'inde (%61,5) 3-24 aylık tedavi sonrasında tam remisyona elde edildiği için tedavi kesildi. Hastalarımızda tam remisyona ürtiker lezyonları ile anjiyoödem ataklarının tamamen gerilemesi veya ürtier plağı çıkışı ve kaşıntının, ek medikasyon (antihistaminik, lökotrien reseptör antagonisti) gereksinimi yaratmayan minimal semptomlar kalacak düzeyde baskılanması olarak tanımlandı. Tedavisi kesilen 80 hastanın 36'sında (%45) 6-27 aylık izlemde yeni atak ve lezyon çıkışı gözlenmedi. Remisyona girdiği için tedavisi kesilen 80 hastanın 44'ünde ise (%55), 2-12 ayda (ortalama: 4,5 \pm 5,2 ay) semptomlarda nüks gözlenmiş

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Yaş (yıl/ortalama)	14-82 (42,4)
Cinsiyet	
(kadın/ortalama)	83 (%63,8)
(erkek/ortalama)	47 (%36,2)
Hastalık süreleri	6 ay-40 yıl (ort 5,7 yıl)
Tiroid hastalık, n (%)	45 (%34,6)
Anjiyoödem, n (%)	72 (%55,3)
ÜAS7 (ortalama \pm -standart sapma)	5,34 \pm 0,88
DYKİ (ortalama \pm -standart sapma)	14,6 \pm 5,6
ÜAS7: Ürtiker aktivite skorları, DYKİ: Yaşam kalite indeksleri	

olup tedaviye yeniden başlandı. Tedaviye tekrar başlanan hastalarda, ilacın etkinliğinde bir kayıp olmadığı ve etkinliğinin değişmediği gözlemlendi.

Çalışmaya dahil edilen 130 hastanın 42'sinde tedaviye kesintisiz devam edilmektedir. Sekiz hastada (%6) 1-3 doz sonrası yanıt alınmadığı için hastaların isteği doğrultusunda tedavi yarıda kesilmiştir. Şu an 42 hastamız, 4 haftada bir 300 mg subkutan omalizumab tedavisini aktif olarak almakta olup, devam eden tedavi süreleri 1-24 ay arasında değişmektedir. Tedavi ile 42 hastanın lezyonlarında belirgin gerileme saptanmıştır ancak bu hastaların bir sonraki enjeksiyona bir hafta-on gün kala lezyonlarının nüks etmesi ya da tedavi sırasında zaman zaman kısa süreli de olsa ek medikasyona (antihistaminik, lökotrien reseptör antagonisti, sistemik steroid) ihtiyaç duymaları sebebiyle tedavileri devam etmektedir.

Omalizumab ile ürtiker lezyonları baskılanan hastalarda %77,8 oranında tedaviye tam yanıt ilk enjeksiyondan sonra 24-72 saat içinde alınmış olup; tedavi öncesi hesaplanan ÜAS7 5,34 \pm 0,88 iken, ilk enjeksiyondan sonraki hafta skor 0,67 \pm 1,1'e geriledi. Üç aylık tedavi sonrası hesaplanan ÜAS7 ise 0,66 \pm 1,3 olarak hesaplandı. DYKİ'si tedavi öncesi 14,6 \pm 5,6 iken, 3 aylık tedavi sonrası 4,9 \pm 3,1'e (-9,7) geriledi. İki hastada son iki haftada lezyonların tekrar oluşması nedeni ile 300 mg omalizumab 2 haftada bir uygulandı ve her iki hastada da bu tedavi şeması ile klinik remisyona sağlandı.

Çalışmamızda 14 yaşında bir çocuk hasta da yer aldı ve 300 mg/ay omalizumab tedavisi ile hastada tam remisyona sağlanırken, herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Dokuz hastada (%6,9) baş ağrısı gözlenirken, başka bir yan etki ile karşılaşılmadı.

Tartışma

Omalizumab IgE'ye bağlanan rekombinant humanize monoklonal antikördür. Dolaşımdaki serbest IgE'ye bağlanan bu antikör, IgE'nin efektör hücreye bağlanmasını engelleyerek aktivasyonunu ve hücre salınımını engellemektedir. Omalizumabın etkisini serbest IgE'deki hızlı düşüş ile mast hücre ve bazofillerdeki yüksek afiniteli IgE reseptörünün down regülasyonu yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir⁵⁻⁸. Çalışmamızda dirençli KSÜ'de omalizumabın güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu gözlenmiş olup bu sonuçlar bugüne kadarki literatür verilerini destekler niteliktedir. Omalizumabın onayı ve rehber önerileri binin üzerinde hastada çift kör plasebo kontrollü çalışma sonuçlarına dayanmaktadır.

Maurer ve ark.'nin⁹ 2013 yılında yaptıkları faz 3 çok merkezli randomize çift kör çalışma ile Metz ve ark.'nin¹⁰ 4 yıllık retrospektif analizinde hem KSÜ hem de kronik indüklenbilir ürtiker hastalarında omalizumab tedavisinin hızlı, yüksek oranda etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmıştır. Yine konvansiyonel tedavilere dirençli KSÜ tanılı 110 hastanın retrospektif incelemesinde omalizumab tedavisi semptomları baskılamada başarılı bulunmuştur¹¹.

Klinik çalışmalarda omalizumabın etkisinin genellikle erken dönemde, tedavi başlangıcından sonraki ilk hafta içinde ortaya çıktığı bildirilmektedir^{12,13}. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, %77,8 oranında hastaların ilk enjeksiyondan sonra 24-72 saat içinde lezyonlarında belirgin gerileme saptanmıştır. Ancak, tedaviye 12-24 haftalarda da yanıt verenler olduğu için, tedaviye en az 24 hafta devam ediliyor, yanıtızlığa öyle karar verilmesi gerekmektedir.

Literatürde omalizumab etkinliğinin serum IgE seviyelerinden bağımsız olduğu vurgulanmış ve tedavi öncesi IgE seviyelerinin tespitinin gerekli olmadığı belirtilmiştir^{14,17}. Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası hasta serum IgE seviyeleri değerlendirilmeye alınmamıştır.

Yapılan çalışmalarda tam remisyona sağlanan hastaların tedavi sonrası %70-80'inde semptomların tekrarladığı ve relaps sürelerinin üç hafta ile 4-5 ay arasında değiştiği bildirilmektedir^{10,17,18}. Çalışmamızda tedavinin kesilmesinin ardından nüks gelişen hasta oranı %55 olarak saptanırken, bu süre ortalama 4,5 ay olarak belirlendi.

Literatürle uyumlu olarak klinik iyileşmenin yaş, cinsiyet, anjiyoödem varlığı, tiroid otoantikör yüksekliği ve hastalık süresinden bağımsız olduğu gözlemlenmiştir^{5,9,11}. Omalizumab tedavisi ile ÜAS7 ve hastaların DYKİ'de belirgin düzelme saptandı.

Literatürde omalizumabın yan etkisinin plasebo ile eş değer olduğu ve en sık gözlenen etkinin baş ağrısı olduğu belirtilmiştir^{6,9-11}. Çalışmamızda 9 hastada tolere edilebilir bir baş ağrısı yakınması olup, başka bir yan etki gözlenmemiştir.

Omalizumabın pediatrik yaş grubunda kullanımına dair veriler deneyimli merkezlerde sınırlı kalmaktadır. Yapılan çalışmalarda 7 yaş üzeri pediatrik hasta grubunda omalizumab 150-300 mg/ay dozlarında uygulanmış ve ilacın etkin ve güvenilir olduğu belirtilmiştir¹⁹. Çalışmamızda 14 yaşında bir hastaya 300 mg/ay omalizumab uygulandı ve hastada tam remisyona sağlanırken, herhangi bir yan etki gözlenmedi. Ülkemizde omalizumabın 12 yaş üzeri KSÜ hastalarında kullanım onayı mevcuttur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Tek merkezli çalışmayı çalışmamızın sınırlılığı olarak değerlendiriyoruz.

Sonuç

Mevcut literatür bilgileri ve klinik gözlemlerimiz doğrultusunda, yüksek doz antihistaminik tedavisine rağmen semptomları devam eden KSÜ hastalarında omalizumab tedavisinin onaylı, etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay numarası: 86-2019).

Hasta Onayı: Çalışmamıza katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.T., Veri Toplama veya İşleme: M.T., M.Ç., S.D., F.U., İ.H.S., Analiz veya Yorumlama: M.T., Literatür Arama: M.T., Yazan: M.T.

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. Kocatürk E, Maurer M, Metz M, Grattan C, et al. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2017;7:1.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
3. Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:459-65.
4. Babu KS, Arshad SH, Holgate ST. Omalizumab, a novel anti-IgE therapy in allergic disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2001;1:1049-58.
5. 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.
6. Kocatürk Göncü E, Aktan Ş, Atakan N, et al. Türkiye ürtiker tanı ve tedavi kılavuzu-2016. *Turkderm-Arch Turk Dermatol Venereology* 2016;50:82-98.
7. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:406-11.
8. Holgate S, Buhl R, Bousquet J, et al. The use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: A clinical experience update. *Respir Med* 2009;103:1098-113.
9. 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.
10. 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.
11. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, et al. 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.
12. 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.
13. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Büyüköztürk S, Gelincik A, Demirtürk M, et al. 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.
17. Akyol A, Öktem A, Akay BN, Kundakçı N, Boyvat A. Omalizumab ve tedaviye dirençli kronik spontan ürtiker tedavisindeki yeri. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology* 2015;49:180-3.
18. Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014;150:288-90.
19. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzu G, et al. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:428-32.