



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Kronik spontan ürtikerde omalizumab tedavisinin etkinliği ve güvenliği

Safety and efficacy of omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria

Tuğba Songül Tat¹

¹Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, Turkey

Cukurova Medical Journal 2018;43(4):903-907

Abstract

Purpose: The aim of this study was to evaluate efficacy and safety of omalizumab therapy in patients with antihistamine resistant chronic spontaneous urticaria (CSU) presented in a clinical setting.

Materials and Methods: The files of 30 CSU patients treated with omalizumab were examined. Omalizumab therapy was started to antihistamine-resistant CSU patients who treated with antihistamine therapy at least six months. The response to treatment was evaluated as follows; complete response defined as total absence of hives and itching, partial response as significant improvement in symptoms and quality of life, but still presenting hives and itching, and no response no improvement in both symptoms and quality of life.

Results: In our cohort there were 30 CSU patients treated with omalizumab (women/men: 23/7). The mean (SD) duration of omalizumab treatment was 10.3 ± 4.8 (min-max:3-21) months. After omalizumab treatment, there were complete response in 4 (13.3%) patients, partly response in 26 (86.7%) patients and there were no patient with no response. Patients did not experience significantly important adverse reactions. Only one (3.3%) patient had local erythema.

Conclusion: This study showed that omalizumab is a well-tolerated and effective therapy for patients with antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria.

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

Öz

Amaç: Bu çalışmada antihistaminik tedavisine dirençli kronik spontan ürtikerli (KSÜ) hastalarda omalizumabın etkinliği ve güvenliğinin klinik ortamda araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: KSÜ nedeniyle takip edilen, 6 aydan daha uzun süreli antihistaminik tedavisine yanıt alınamayıp omalizumab tedavisi verilen 30 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hiç ürtikeryal plağı ve kaşıntısı olmayanlar tam yanıtı, tedavi başlangıcına göre hayat kalitesi artan ve semptomlarında belirgin iyileşme olanlar kısmi yanıtı, semptomlarında hiç iyileşme olmayanlar yanıtı olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 30 KSÜ li omalizumab ile tedavi edilen hasta (kadın/erkek: 23/7) alındı. Ortalama omalizumab tedavi süresi 10.3±4.8 (min-maks:3-21) ay idi. Omalizumab tedavisi sonrası 4 (13.3%) hastada tam yanıt, 26 (86.7%) hastada kısmi yanıt görülürken, yanıt alınmayan hasta olmadı. Omalizumab kullanımı sırasında hastalar ciddi yan etki yaşamadılar. Sadece bir (3.3%) hastada lokal eritem görüldü.

Sonuç: Bu çalışmada antihistaminik tedavisine dirençli KSÜ de omalizumabın etkili ve güvenli bir tedavi olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kronik spontan ürtiker, omalizumab, anti-IgE tedavisi, kronik ürtiker tedavisi

GİRİŞ

Kronik spontan ürtiker (KSÜ) , toplumun % 1-1.3 etkilemekte ve hayat kalitesinde önemli ölçüde azalmaya neden olmaktadır¹. Hayat kalitesindeki azalmaya ek olarak iş ve okul devamsızlığının da önemli nedenlerinden biridir². Kronik ürtiker klavuzu, KSÜ tedavisinde üç basamaklı bir yaklaşım

önermektedir. Birinci basamakta, ikinci kuşak antihistaminik ilaçlar kullanımını, bu tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ikinci basamakta dört katına kadar doz artırımını önermektedir. Semptomların devam etmesi halinde ise üçüncü basamak tedavide omalizumab veya siklosporin A veya lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) kullanımı önermektedir³.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tuğba Songül Tat, Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, Turkey E-mail: tugbasongultat@yahoo.com
Geliş tarihi/Received: 12.12.2017 Kabul tarihi/Accepted: 18.02.2018

Siklosporin A'nın ikinci kuşak antihistaminik ilaçlarla kombinasyonunun etkinliği plasebo ve açık kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir^{4,5}. Ancak yan etki insidansının yüksek olması nedeniyle standart bir tedavi olarak değil de klavuzda sadece 3. basamak tedavide yüksek doz antihistaminiklere yanıtızsızlık durumunda önerilmektedir^{3,5}. LTRA ilaçların ise KSÜ de etkinliğinin az olmasından dolayı KSÜ'de kullanımı düşük kanıt seviyesinde önerilmektedir³. Bu nedenlerle tedaviye dirençli KSÜ de bir rekombinant insan monoklonal antikor olan omalizumabın kullanımı giderek artmaktadır.

Omalizumab, serum immunglobulin E (IgE)'leri bağlayarak, IgE'nin serbest serum seviyesini azaltmaktadır. Aynı zamanda mast hücre ve dolan bazofiller üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörünün azalmasına neden olmaktadır. Böylelikle IgE'nin efektör fonksiyonlarını inhibe edebilmektedir⁷. Sonuçta omalizumab duyarlı allerjenle tetiklenen efektör hücre aktivasyonunu önlemekte ve allerjenlere karşı gelişen hem erken hem de geç faz yanıtlarını azaltmaktadır⁸. Güvenilirlik açısından bakıldığında ise bir çok derleme ve meta-analizde omalizumab tedavisinin genel yan etki insidansını arttırmadığı gösterilmiştir^{9,10}.

Ülkemizde de KSÜ hastalarında omalizumab tedavisi daha önce en az 6 ay süreyle antihistaminik tedavisi almış ancak yanıt alınamamış olan hastalarda, üniversite ve eğitim-araştırma hastanelerinde dermatoloji ve/veya alerji ve/veya immunoloji uzman hekimlerinden en az birinin bulunduğu sağlık kurulu raporuna istinaden başlanabilmektedir. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde heterojen bir hasta popülasyonuna hizmet veren hastanemizde de antihistaminik tedavisine yanıtızsız hastalarda omalizumab tedavisi uzun süredir kullanılmaktadır. Literatüre baktığımızda bu konuda gerçek yaşam deneyimini sunan, bu bölgeden bir merkeze rastlanmamıştır. Bu çalışmada, 3. basamak bir sağlık kurumu olan hastanemizde KSÜ nedeniyle takip edilen ve omalizumab tedavisi önerilen hastalardaki omalizumab tedavisinin etkinliği klinik ortamda doğal izlem sürecinde ele alınmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde KSÜ nedeniyle takip edilen, 6 aydan daha uzun süreli kombine veya yüksek doz antihistaminik

tedavisine yanıt alınmayıp omalizumab tedavisi verilen 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların tanısı EAACI/GA2LEN/EDF/WAO ürtiker klavuzuna göre, kaşıntılı ve ödemli papül/plaklarla veya anjiödem ile ya da her ikisinin birden gelişimiyle kendini gösteren lezyonların hastalarda altı haftadan daha uzun süreli görülmesi ile konuldu³.

Omalizumab tedavisi başlanmadan önce tüm hastalara en az altı ay süre ile ikinci kuşak antihistaminik tedavisi verildi. İkinci kuşak antihistaminik olarak desloratadin, loratadin, setirizin, levosetirizin, feksofenadin veya rupatadininden en az biri standart dozda kullanıldı. Bu tedavilere rağmen ürtiker semptomları kontrol altına alınamayan KSÜ'li hastalar antihistaminik tedavisine dirençli kabul edildi ve omalizumab tedavisi, subkutan enjeksiyon olacak şekilde başlandı. Tedavi öncesi tüm hastalardan onam alındı.

Omalizumab sonrası enjeksiyon yerinde ağrı, morarma, şişme, kızarıklık ve kaşıntı gibi geçici enjeksiyon bölgesi reaksiyonları olabileceği, tedavi döneminde en sık görülen yan etkilerin nazofarenjit, üst solunum yolu infeksiyonu, baş ağrısı ile sinüzit, ürtiker olduğu konusunda hastalar bilgilendirildi. Literatürde bu tedavi uygulandıktan sonra anafaksi gelişen vakalar olduğu bu nedenle enjeksiyondan sonra gözlem altında tutulacakları konusunda da hastalar bilgilendirildi. Omalizumab tedavisi uygulanan tüm hastalar, ilaç yan etkisi açısından ilk üç enjeksiyon sonrası iki saat, daha sonraki enjeksiyonlar sonrasında bir saat gözlem altında tutuldu. Omalizumab dozu şu an için Sağlık Bakanlığı tarafından KSÜ için geri ödeme kapsamında olan 300 mg/ay olarak verildi.

Hastalar tedavi yan etkisi ve etkinlik açısından aylık olarak dermatoloji veya alerji-immünoloji uzman hekimleri tarafından değerlendirildi. Hiç ürtikeryal plağı ve kaşıntısı olmayanlar tam yanıtı, tedavi başlangıcına göre hayat kalitesi artan, ürtikeryal plağı ve kaşıntısı azalan ancak hala tam geçmeyen hastalar kısmi yanıtı, semptomlarında hiç iyileşme olmayanlar yanıtızsız olarak kabul edildi. Bu çalışma için etik kurul izni Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

İstatistiksel analiz

Çalışmada kullanılan tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma (SS), sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1 de belirtildi. Tedaviye dirençli KSÜ nedeniyle omalizumab verilen 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların hastalık süresi 4.5 ± 3.3 (min-maks:1-15) yıl olup, yaş ortalaması 43.7 ± 17.5 (min-maks: 20-85) yıl idi. Ortalama omalizumab kullanma süresi 10.3 ± 4.8 (min-maks:3-21) ay idi.

Omalizumab tedavisi sonrası hastaların son yapılan

değerlendirilmesinde, 4 (13.3%) hastada tam yanıt, 26 (86.7%) hastada kısmi yanıt görülürken, yanıt alınamayan hasta olmadı. Tedavi esnasında kaydedilen yan etkiler incelendiğinde sadece bir (3.3%) hastada uygulandığı bölgede lokal eritem tespit edildi. İlaç ile ilişkili olduğu düşünülen sistemik bir yan etki görülmedi. Hastaların takiplerinde klinik değerlendirilmesinde ve fizik muayenesinde herhangi bir sorun saptanmadı. Omalizumab tedavisinin iyi tolere edildiği tespit edildi.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Bulgular
Yaş (ort \pm SD) (yıl)	43.7 ± 17.5
Kadın (n) (%)	23 (76.6%)
Hastalık süresi (ort \pm SD) (yıl)	4.5 ± 3.3
Omalizumab süresi (ort \pm SD) (ay)	10.3 ± 4.8
Tedavi sonunda	
tam yanıt	4 (13.3%)
kısmi yanıt	26 (86.7%)
yanıtsız	0 (0%)

TARTIŞMA

Burada KSÜ nedeniyle takip edilip omalizumab tedavisi verilen hasta grubunda ilaç etkinliği ve yan etki ile ilgili, gerçek yaşam verileri yayınlandı. Bu çalışma ile KSÜ de omalizumab uygulamasının bizim hastalarımızda da iyi tolere edildiği, güvenli ve etkin olduğu gösterildi. Daha önce yapılan çalışmalar ve derlemelerde de ağır alerjik astımlı olgularda omalizumab tedavisinin etkin ve güvenli olduğu ortaya konmuş idi^{9,10}. Ancak KSÜ de omalizumab etkinliği ve güvenliği ile ilgili gerçek yaşam verisi olarak daha az sayıda çalışma mevcut idi¹¹⁻¹².

Etkinlik ve yan etki açısından bulgularımız literatür ile uyumluydu¹¹⁻¹⁵. Hastalarımızın 4'ü (13.3%) tedaviden tam fayda görürken, 26 (86.7%) hasta kısmi fayda görmüştü. Türkiye'den Akyol ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu gerçek yaşam çalışmasında omalizumab tedavisi verilen 13 kronik spontan ürtiker hastasının 10'unda ürtikeryal lezyon çıkışı belirgin olarak baskılanmış olup yan etki izlenmemiştir¹³. Maurer ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları faz 3, çok merkezli randomize çift kör çalışmada, lisanslı dozlarda antihistaminik tedavisine rağmen semptomatik KSÜ'li hastalarda, omalizumab tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini 323 hastada değerlendirmişler ve omalizumabın klinik semptom ve işaretleri azalttığını göstermişlerdir¹⁴. Metz ve

arkadaşları bu konuda yayınlamış olduğu bir çalışmada, 51 hastalık bir seride, 4 yıldan uzun süreli takiplerinin retrospektif analizini yapmışlar ve hem kronik spontan ürtiker hem de kronik indüklenbilir ürtiker hastalarında omalizumab tedavisinin hızlı, yüksek oranda etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu göstermişlerdir¹⁵. Bir diğer gerçek yaşam çalışması da İspanya'dan yayınlanmıştır. Bu çalışmaya 9 hastaneden 110 standart tedaviye dirençli KSÜ'li hasta alınmış ve bu hastalardan 90 (81.8%) inde tam veya önemli yanıt, 12 (10.9%) hastada parsiyel yanıt tespit edilirken, 8 (7.2%) hastada yanıt elde edilmemiştir. Yan etki açısından değerlendirildiğinde ise yine bizim çalışmamızda olduğu gibi bu hastalarda ciddi bir yan etki saptanmamıştır¹⁶.

Hastanemizde KSÜ tedavisinde omalizumab dozu 300 mg/ay olarak uygulanmaktadır. Klinik randomize bir çalışmada KSÜ hastalarında omalizumab tedavisinin 300 mg ile semptom kontrol etmekte en iyi sonucu verdiği gösterilmiştir ve 6 ay süre ile 300 mg omalizumab alan hastalarda, 7 günlük ürtiker aktivite skoru (UAS7) ≤ 6 için ortalama zaman 6 hafta, UAS7 =0 için ise bu ortalama zamanın 12 veya 13 hafta olduğu tespit edilmiştir¹⁷. Faz 2, çift kör, ileriye dönük, plasebo kontrollü doz belirleme çalışmasında 75, 300 ve 600 mg omalizumab dozları ile plasebo karşılaştırılmış, hem 300 mg hem de 600 mg omalizumab ile tedavi

edilen gruplarda plaseboya göre ürtikeryal aktivite skorlarında anlamlı iyileşme tespit edilirken, 75 mg omalizumab ile tedavi edilen grupta plasebo grubu ile anlamlı fark gözlemlenmemiştir¹⁸.

Bu çalışmada yan etki olarak sadece bir hastada ilacın uygulandığı bölgede lokal eritem görüldü, bu hastanın fiziksel incelemesinde ve takiplerinde herhangi bir sorun tespit edilmedi. Bunun dışında omalizumab ile ilişkili yan etki görülmedi. Tedavi iyi tolere edildi. Literatüre baktığımızda astım ve KSÜ de omalizumab tedavisinin güvenilir olduğu bir çok derleme, metanaliz ve çalışmada gösterilmiştir¹³⁻²².

Omalizumabın malignite gelişimi açısından değerlendirildiği epidemiyolojik bir çalışmada, malignite hızı omalizumab alan ve almayan kohortlarda; tüm maligniteler için 0,84 (%95 CI, 0,62-1,13) iken melanom dışı cilt kanserlerini hariç tutulduğunda 0,98 (%95 CI, 0,71-1,36) olmak üzere, benzer bulunmuştu²³. Busse ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada omalizumab tedavisi ve malignite riski arasında bir ilişki saptanmamıştı²⁴.

Bu çalışmanın üstünlüğünün geriye dönük olarak gerçek yaşam deneyimlerini aktarması ve hasta popülasyonunun heterojen olması sebebiyle olduğunu düşünmekteyiz. Ek olarak omalizumab kullanım süresinin 10.3 ± 4.8 ay ile oldukça uzun bir süre olmasını görmekteyiz.. Kısıtlılığı ise Türkiye’den yayınlanan en geniş seride hasta sayısına sahip olmasına rağmen tek merkezli bir çalışma olması ve hasta sayısının az olması olarak görmekteyiz.

Sonuç olarak bu çalışmada, kendi hastanemizde KSÜ nedeniyle takip edip omalizumab verdiğimiz hastalarda, omalizumab tedavisinin oldukça etkin ve yan etki açısından da güvenilir olduğunu tespit ettik.

KAYNAKLAR

1. Greaves, M. W. Chronic urticaria. *N Engl J Med.* 1995;332:1767-72.
2. Greenberger PA. Chronic urticaria: new management options. *World Allergy Organ J.* 2014;7:31.
3. Zuberbier, T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW et al. The EAAACI/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.
4. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol.* 2000;143:365-72.
5. 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;55:705-9.
6. Doshi DR, Weinberger MM. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:409-13.
7. Chang T.W, Chen C, Lin C.J, Metz M, Church M.K, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:337-42.
8. D'Amato G. Role of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of bronchial asthma and allergic respiratory diseases. *Eur J Pharmacol.* 2006;533:302-7.
9. Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:8191.
10. Corren J, Casale T, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:788-97.
11. Ensina LF, Valle SOR, Juliani AP, Galeane M, dos Santos R V, Arruda LK et al. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria: a Brazilian real-life experience. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169:121-4.
12. Vadasz Z, Tal Y, Rotem M, Shichter-Confino V, Mahlab-Guri K, Graif Y et al. Omalizumab for severe chronic spontaneous urticaria: Real-life experiences of 280 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1743-5.
13. Akyol A, Öktem A, Akay BN, Kundakçı N, Boyvat A. Omalizumab ve tedaviye dirençli kronik spontan ürtiker tedavisindeki yeri. *Türkderm.* 2015;49:180-3.
14. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368:924-35.
15. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:406-11.
16. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J 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;13:1225-28.
17. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:474-81.
18. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A 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;128:567-573.
19. Tat TS, Cilli A. Evaluation of long-term safety and efficacy of omalizumab in elderly patients with uncontrolled allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117:546-9.
 20. Corren J, Casale T, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:788-97.
 21. Tat TS, Cilli A. Ağır alerjik astımlı hastalarda omalizumab tedavisi. *Istanbul Medical Journal.* 2017;18:135-8.
 22. Tat TS, Cilli A. Omalizumab treatment in asthma-COPD overlap syndrome. *J Asthma.* 2016;53:1048-50.
 23. 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;134:560-7.
 24. Busse W, Buhl R, Vidaurre CF, Blogg M, Zhu J, Eisner MD et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:983-9.