



# H1-antihistaminik tedavisine yanıtızsız kronik ürtiker fenotiplerinde omalizumabın etkinliği

Effective treatment of different H1-antihistamine-refractory chronic urticaria phenotypes with omalizumab

Pınar Uysal, Duygu Erge

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

**Cite this article as:** Uysal P, Erge D. Effective treatment of different H1-antihistamine-refractory chronic urticaria phenotypes with omalizumab. Turk Pediatri Ars 2018; 53(4): 250-54.

## Öz

Omalizumab rekombinant insan kaynaklı monoklonal anti-IgE antikorudur. Bugüne kadar, omalizumabın kronik kendiliğinden olan ürtiker tedavisinde oldukça etkili olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir. Ancak uluslararası yazında, çocukluk çağında tedaviye dirençli çeşitli ürtiker fenotiplerinde omalizumabın etkinliğini gösteren veriler kısıtlıdır. Bu yazıda, kronik kendiliğinden olan ürtiker, kronik otoimmün ürtiker ve nedeni bilinmeyen (idiyopatik) anjiyoödem tanılarını ile izlenen ve yüksek doz H1-antihistaminiklere yanıt vermeyen üç olguda ilk dozdan başlayarak omalizumab ile elde edilen tedavi başarısı bildirilmiştir. Tüm olguların klinik belirtileri ilk doz omalizumab uygulaması ile tam olarak düzelmiş, izlemlerinde yinelenme görülmemiştir. Bu olgu sunumu ile çocuklarda H1-antihistaminik tedavisine yanıtızsız değişik kronik ürtiker fenotiplerinde omalizumab ile elde edilen tedavi başarısı uluslararası yazın bilgileri ile tartışılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Anjiyoödem, antihistaminik, çocuk, kronik ürtiker, omalizumab, tedavi

## Abstract

Omalizumab is a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody. Until now, the efficiency of omalizumab in chronic spontaneous urticaria has been demonstrated in several studies. However in the literature, data showing the efficiency of omalizumab in different phenotypes of H1-antihistamine-refractory chronic urticaria are limited. In this report, the success of treatment with omalizumab from the first dose is presented in three patients with chronic spontaneous urticaria, chronic autoimmune urticaria, and idiopathic angioedema, who were unresponsive to high-dose H1-antihistamine. The symptoms of all patients resolved with the first dose of omalizumab and no symptom recurrence developed during the follow-up period. In this case presentation, the effective treatment of different phenotypes of H1-antihistamine-refractory chronic urticaria is discussed with a review of the literature.

**Keywords:** Angioedema, antihistamine, child, chronic urticaria, omalizumab, treatment

## Giriş

Ürtiker, çocukluk çağında sık görülen eritemli ve kaşıntılı bir deri hastalığıdır. Ürtikerin altı hafta ve üzerinde devam etmesi kronik ürtiker olarak tanımlanır. Çocukluk yaş döneminde kronik ürtikerin sıklığı %0,1- %0,3 arasında değişmektedir (1). Kronik ürtikerin büyük bir kümesini oluşturan kronik kendiliğinden gelişen ürtiker herhangi bir tetikleyici etkenin olmadığı ürtiker olarak tanımlanır. Kronik kendiliğinden gelişen ürti-

keri olan çocukların %40-%45'inde kronik otoimmün ürtiker görülmektedir. Kronik otoimmün ürtikerde yüksek çekilim gücü olan immünoglobulin (Ig) E almaçlarına karşı otoantikorlar ve IgE antikoruna karşı etkileşim gösteren IgG antikorları bulunmaktadır. Kronik otoimmün ürtikerin tanısı bazofil histamin salınım testi ya da bazofil uyarı testleri ile konulmaktadır (2). Nedeni bilinmeyen (idiyopatik) anjiyoödem (İA) ise, derialtı dokusu ve mukozalarda birden ortaya çıkan ağrılı şişlik olarak tanımlanır. Kronik kendiliğinden

**Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Pınar Uysal E-posta / E-mail: druysal.pinar@gmail.com

**Geliş Tarihi / Received:** 21.02.2016 **Kabul Tarihi / Accepted:** 26.09.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com) web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com)

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2016.4042

den gelişen ürtikeri olan çocukların %10'unda nedeni bilinmeyen anjiyoödem görülmektedir. Tekrarlayan nedeni bilinmeyen anjiyoödem, çocukluk çağında oldukça enderdir (3).

Kronik ürtiker tedavisinde ikinci kuşak H1-antihistaminikler ana tedavi seçeneğidir. Tedaviye yanıtız olgularda H1-antihistaminik dozunun dört katına kadar çıkarılması önerilmektedir (4). H1-antihistaminik tedavisine yanıtız olgularda omalizumab, siklosporin A ve montelukast üçüncü basamak tedavi seçenekleridir (4). Omalizumab insan kaynaklı rekombinant monoklonal anti-IgE antikorudur. Omalizumabın kronik kendiliğinden gelişen ürtiker tedavisinde oldukça etkili ve güvenilir olduğu çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır (4, 5). Ülkemizde, omalizumab H1-antihistaminik tedavisine iyi yanıt vermeyen 12 yaş üzeri kronik kendiliğinden gelişen ürtikeri olan çocuklarda kullanılmaktadır. Yazında, çocukluk çağında tedaviye dirençli çeşitli kronik ürtiker fenotiplerinde omalizumabın etkinliğini gösteren veriler oldukça kısıtlıdır (5).

Bu yazıda, tedaviye yanıtız kronik kendiliğinden gelişen ürtiker, kronik otoimmün ürtiker ve nedeni bilinmeyen anjiyoödem tanıları ile bölümümüzde izlenen ve H1-antihistaminik tedavilerine yanıt vermeyen üç olguda omalizumab ile ilk dozdan başlayarak elde edilen tedavi başarısı sunulmuştur.

### Olgu 1

On yedi yaşında erkek hasta polikliniğimize iki yıldır tekrarlayan anjiyoödem belirtileri ile başvurdu. Hastanın yakınmaları ilk olarak el parmaklarında, sonrasında gözlerde, dudaklarda, kollarda ve ayaklarda olmaya başlamıştı. Yaklaşık 18 aydır anjiyoödem her gün ortaya çıktığı, en az iki saat en çok iki gün içinde kendiliğinden gerilediği bildirildi. Anjiyoödem enfeksiyon, gıda katkı maddeleri, ilaç alımı ve diğer fiziksel etkenler ile ilişkisi saptanmadı. Hastanın öz ve soygeçmişinde alerji ile ilişkili hastalık, kronik hastalık, enfeksiyon ve kalıtsal anjiyoödem düşündürücü bir öykü yoktu.

Polikliniğimize kronik ürtiker tanısı ile başvuran hastalara tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, dışkı ve idrar mikroskopik incelemesi ve kültürleri, alerjene özgü IgE, kompleman C3, kompleman C4, antinükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF), tiroid hormonları ve antikorları

ve karın ultrasonografi incelemesi ayırıcı tanı ve ürtiker ile ilişkili olabilecek diğer hastalıkların belirlenmesi için yapılmaktadır. Hastanın tüm tetkikler normal bulundu. Ek olarak, kalıtsal anjiyoödem dışlanması için C1 esterase inhibitör düzeyi ile enzim işlevsellik düzeyi normal değer aralığında saptandı. Sistemik mastositoz ve idiyopatik anafilaksinin dışlanması için serum triptaz düzeyi ve bazofil histamin salınım testi yapıldı. Hastada tüm test sonuçları normal bulundu.

Hastaya tekrarlayan nedeni bilinmeyen anjiyoödem tanısı konularak normal doz aralığında H1-antihistaminik tedavisi başlandı. Tedaviye yanıt alınamaması nedeni ile tedavi dozu dört katına kadar çıkarıldı ve yine istenen yanıtın alınamaması nedeni ile tedavisine montelukast eklendi. Ancak, hastamızın belirtilerinin şiddetinde ve sıklığında azalma görülmedi. Atakların yoğun olduğu dönemlerde tedaviye kısa süreli kortikosteroid tedavisi eklendi. Kortikosteroid tedavisi ile hastanın belirtilerinin oluşma sıklığı azaldı, ancak belirtiler tam olarak kontrol altına alınmadı. Hastaya histamine yanıt vermeyen nedeni bilinmeyen anjiyoödem tanısı konularak traneksamik asit tedavisi başlandı. Ancak, belirtilerinin sıklığında ve şiddetinde azalma görülmediği için ilaç bir ay sonra kesildi ve dört hafta ara ile deri altı omalizumab (300 mg) tedavisi başlandı. Tedavinin başlamasından hemen önce bakılan serum total IgE düzeyi 107,3 IU/mL idi. Şaşırtıcı bir şekilde, ilk doz omalizumab uygulaması ile hastanın belirtileri tümüyle düzeldi ve kullanmakta olduğu tüm ilaçlar aşamalı olarak azaltılarak kesildi. Hastamız yaklaşık altı aydır yalnız omalizumab tedavisi almakta ve ilk dozdan beri yakınması olmadan izlenmektedir.

### Olgu 2

On altı yaşında kız hasta polikliniğimize en az üç yıldır hergün olan ürtiker belirtileri ile başvurdu. Hastanın belirtilerinin steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), egzersiz ve katkı maddeli yiyecekler ile arttığı bildirildi. Başka bir sağlık merkezinde hastaya ağızdan H1-antihistaminik ilaç tedavisi ile psödoalerjen diyet önerilmesine karşın, hastanın belirtilerinde azalma olmamıştı. Hastanın özgeçmişinde ek bir özellik yok iken, soygeçmişinden kardeşinde semptomatik dermatografizm, hala ve amcasında kalıtsal anjiyoödem olduğu öğrenildi. Hastanın her başvurusunda yapılan fizik bakısında 7-gün ürtiker aktivite skorları (UAS7) 42 bulundu. Kliniğimizde kronik ürtiker yakınmaları

ile başvuran her hastaya yapılmakta olan tetkiklerin hepsi hastamızda normal bulundu. İki değişik sağlık merkezinde bakılan C1 inhibitör düzeyi ile enzimin işlevsellik düzeyi ve serum triptaz düzeyleri normal bulundu. Bazofil histamin salınım testi pozitif (%22) saptanarak hastaya kronik otoimmün ürtiker tanısı kondu.

Hastanın kliniğimize başvurmadan önce normal doz aralığında çeşitli H1-antihistaminik, montelukast ve körlemesine albendazol tedavileri aldığı öğrenildi. İzleminde hastaya yüksek doz H1-antihistaminik tedavisi başlanmasına karşın, belirtileri denetim altına alınmadı. Hastaya omalizumab tedavisi doz aralıkları 4-6-8 hafta olmak üzere üçer doz uygulandı (13 ayda toplam 12 doz). İlk doz omalizumab uygulaması ile hastanın tüm belirtileri iki gün içinde düzeldi. Birinci haftada ağızdan almakta olduğu yüksek doz H1-antihistaminik tedavisi dozu azaltılarak kesildi. Tedavi sonrasında izlemi bir yıl süre ile devam etti ve hastanın belirtileri tekrarlamadı.

### Olgu 3

On yedi yaşında erkek hasta polikliniğimize yaklaşık üç yaşında başlayan neredeyse hergün olan ürtiker belirtileri ile başvurdu. Hastanın belirtilerinin özellikle gerginlik, gıda katkı maddeleri ve terleme ile artıyordu. Hastanın özgeçmişinden mevsimsel alerjik nezlesinin olduğu, ürtiker belirtilerinin özellikle bahar aylarında arttığı öğrenildi. Soygeçmişinden annede nikel alerjisine bağlı temas dermatiti olduğu öğrenildi. Hastanın yapılan fizik bakışında 7-gün ürtiker aktivite skorları (UAS7) 42 bulundu. Kliniğimize başvuran ve kronik ürtiker belirtileri olan her hastaya yapılan tetkikler hastamızda normal bulundu. Alerjene özgü IgE'de çim poleni duyarlılığı saptandı. Serum triptaz düzeyi ve bazofil histamin salınım testi normal saptanarak hastaya kronik kendiliğinden gelişen ürtiker tanısı kondu.

Hastanın kliniğimize başvurmadan önce normal dozlarda çok çeşitli H1-antihistaminik tedavileri ve montelukast tedavisi aldığı ve bu tedavilere yeterince yanıt vermediği öğrenildi. Hastaya yüksek doz ikinci kuşak H1-antihistaminik tedavisi başlanmasına karşın, hastanın belirtileri düzelmedi. Hastanın ağızdan tedavilere uyumunun iyi olmadığı belirlenmesi üzerine dört hafta ara ile deri altı omalizumab (300 mg) tedavisi başlandı. İlk doz omalizumab uygulaması sonrasında tüm belirtiler üç gün içinde düzeldi ve iki

hafta içerisinde ağızdan alınan tüm tedaviler kesildi. Hastanın tedavi süresi bir yıla tamamlandı ve altı aylık izleminde belirtilerinde yinelenme olmadı. Hastalar ve ebeveynleri bilgilendirilerek, sözlü ve yazılı onamları alınmıştır.

### Tartışma

Bu olgu sunumunda, tedaviye yanıtız kronik ürtiker ve nedeni bilinmeyen anjiyoödemli olan üç ergenin ilk doz omalizumab tedavisinden yarar görmesinden bahsedilmiştir.

Kronik ürtikerli çocuklarda normal doz aralığında ikinci kuşak H1-antihistaminik tedavisi ile belirtiler büyük ölçüde kontrol altına alınabilmektedir. Rehberler H1-antihistaminik tedavisine yanıtız olgularda ilaç dozlarının dört kata kadar arttırılabileceğini ya da tedaviye montelukast ya da immün sistemi baskılayıcı ilaçların eklenebileceğini önermektedir. Ancak, yine de tedavide başarı oranları %30-35 düzeyinde kalmaktadır (5). Her üç olgumuzda da ağızdan verilen steroidler yan etkileri nedeni ile yalnız ağır alevlenme dönemlerinde kullanılmı; siklosporin A ve diğer immün sistemi baskılayıcı ilaçlar olası yan etkileri, tedavi giderleri ve çocuklarda konu ile ilgili yeterli düzeyde çalışma olmaması nedeniyle yeğlenmemiştir.

Ülkemizde omalizumab, normal doz aralığında H1-antihistaminik tedavisine yanıt vermeyen 12 yaş üzeri kronik kendiliğinden gelişen ürtikerli çocuklarda kullanılmaktadır. Omalizumabın kronik ürtikerdeki etkinliğini gösteren çok sayıda geniş serili randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır (4, 5). Bu çalışmaların bazılarında çocuk yaşta hastalar olsa da çocukların sayıları azdır (6). Bu nedenlerle omalizumabın çocukluk döneminde etkinliği ile ilgili bilgilerimiz kısıtlıdır.

Çeşitli çalışmalarda kronik ürtikerli hastaların %70 ile %80'inde omalizumab ile bulgularda tam düzelme sağlanmıştır (7). Yazında, tek doz omalizumab tedavisi ile ağır kronik ürtiker bulgularının tümüyle düzeldiğini gösteren olgu sunumları ile nedeni bilinmeyen anjiyoödemde omalizumabın etkinliğini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır (7). Biz de tedaviye yanıtız üç değişik kronik ürtiker fenotipinde ilk doz omalizumab ile birkaç gün içinde bulgularda tam düzelme sağladık.

Yazında çocuklarda omalizumabın uygulama dozu, doz aralıkları ve tedavi süresi konusunda bir uzla-

şı raporu bulunmamaktadır. Çok sayıda randomize kontrollü çalışmada omalizumabın dört hafta aralıklarla uygulanması ürtiker bulgularının tam olarak düzelmesi için yeterli bulunmuştur (5, 6). Daha önce yapmış olduğumuz çalışmada ilaç doz aralıklarının aşamalı olarak açılarak bireye özgü tedavi yaklaşım basamaklarının oluşturulması ile tedavi maliyetinin düşürülmesi, yan etki riskinin azaltılması ve hastanın yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmıştır (8). Günlük uygulamamızda hastanın belirtilerinin süresi, tedaviye uyumu, kliniğimize ulaşabilme durumu ile hastalığın ağırlığı (UAS7 ile bakılan) ve tedavi giderleri de göz önüne alınmakta ve bireysel tedavi yaklaşımları oluşturulmaktadır. Her üç olgumuzda da bireye özgü tedavi yaklaşımı ile başarılı sonuçlar aldığımızı düşünmekteyiz.

Yazında omalizumab tedavisinin kesilme zamanı ile ilgili net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Metz ve ark. (7) omalizumab tedavisinin 6-12 ay süre ile devam edebileceğini bildirmişlerdir. Ancak genel yaklaşım, tedavi süresinin hastanın klinik yanıtına göre belirlenmesi yönündedir (5). Yazında, yineleme görülen olgularda bulguların genellikle 4-8 hafta içinde yeniden başladığı bildirilmiştir (7). Ender olarak aylar sonra bulguların yeniden başlayabildiği de bildirilmektedir (7). Bu nedenle, kronik ürtikerli olgularımızda tedavi süresini bir yıla tamamladık. Her üç olguda da tedavi bitiminden sonraki 6-12 ay boyunca bulgularda yineleme gözlemlenmedi. Ayrıca, omalizumabın güvenli bir tedavi seçeneği olduğu yönünde çok sayıda çalışma bulunmaktadır (5, 7, 8). Biz de daha önceki bildirimler ile uyumlu olarak, üç olguda toplam 30 omalizumab uygulaması sırasında herhangi bir yan etki gözlemlenmedi.

Günümüzde çocuklarda omalizumabın etkili olduğu kronik ürtiker fenotipleri, uygun hastaların seçim ölçütleri, ilacın dozu, tedavinin süresi, hastaların izlem süresi ve yineleme oranları gibi birçok konuda bilinmezlikler vardır. Bugüne kadar, ürtiker aktivite skoru, belirti süresi, serum total IgE düzeyi ve otoimmunité varlığı ile tedavi başarısı arasında bir ilişki gösterilememiştir (9). Gözlemlediğimiz kadarı ile olgularımızda, omalizumabın etkinliği hastaların serum total IgE düzeyleri, otoimmunité ve eşlik eden alerjik hastalıkları ile ilişkili değildi. Kronik ürtiker tedavisinde omalizumabın etkisinin serum total IgE düzeyinden bağımsız olduğu daha önce de bildirilmiştir (10). Bu da ilacın hızlı etkisinin IgE aracılıklı olmayan başka etkileşimler ya da sistemler ile olduğunu düşündürmektedir.

Sonuçlarımız, omalizumabın çocukluk döneminde tedaviye yanıtız kronik ürtiker ve nedeni bilinmeyen anjiyoödem olgularında ilk dozdan başlayarak hızlı, etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan, bireysel tedavi yaklaşımları ile değişken doz aralıkları hasta uyumunu ve tedavi başarısını arttırabileceği gibi, tedavi giderlerini de düşürebilir. Omalizumabın çocukluk çağında değişik kronik ürtiker fenotiplerinin tedavisindeki yeri yapılacak geniş serili çalışmalar ile daha da aydınlanacak ve bireysel tedavi yaklaşımlarının oluşturulabilmesi sağlanacaktır.

---

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ebeveynlerinden alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - P.U.; Tasarım - D.E.; Denetleme - P.U.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - D.E.; Analiz ve/veya Yorum - P.U.; Literatür Taraması - D.E.; Yazıyı Yazan - P.U.; Eleştirel İnceleme - P.U., D.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Mali Destek:** Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

---

**Informed Consents:** Written informed consent was obtained from the parents of the patients who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - P.U.; Design - D.E.; Supervision - P.U.; Data Collection and/or Processing - D.E.; Analysis and/or Interpretation - P.U.; Literature Review - D.E.; Writing - P.U.; Critical Review - P.U., D.E.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

1. Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, Lack G. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 363-6. [CrossRef]
2. 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. [CrossRef]

3. Carr TF, Saltoun CA. Chapter 21: Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2012; 3: 70-2. [\[CrossRef\]](#)
4. 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. [\[CrossRef\]](#)
5. Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4: 326-31. [\[CrossRef\]](#)
6. Church MK, Weller K, Stock P, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 1-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Metz M, Ohanyan 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. [\[CrossRef\]](#)
8. Uysal P, Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 914-5. [\[CrossRef\]](#)
9. Asero R, Pinter E, Marra AM, Tedeschi A, Cugno M, Marzano AV. Current challenges and controversies in the management of chronic spontaneous urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11: 1073-82. [\[CrossRef\]](#)
10. Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 337-42. [\[CrossRef\]](#)