

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(3):504- 508

doi: 10.26559/mersinsbd.1007723

Omalizumab tahmin edilenden daha uzun remisyon sağlıyor: Gözlemsel bir çalışma

 Belma Türsen¹,  Habibullah Aktaş²

¹Toros Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

²Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı

Öz

Amaç: Omalizumab, antihistaminlere dirençli kronik ürtiker tedavisinde kullanılan monoklonal anti IgE antikorudur. Her dört haftada bir uygulama önerilmektedir.

Yöntem: Kronik ürtiker tanısıyla izlenen 15 hastanın subkutan omalizumab tedavisine yanıtı yaş, cinsiyet, ürtiker süresi ve şiddetinin omalizumab ile elde edilen remisyon süresine etkisi incelendi. **Bulgular:** Yaş ortalaması 43.9±7.8 olan 8 kadın 7 erkek hastada ortalama 6.26±2.7 hafta remisyon sağlandı. Yaş, cinsiyet, ürtiker süre ve şiddeti remisyon süresini etkilemezken, ürtikerine astım eşlik eden hastalarda remisyon süresinin kısa olduğu gözlemlendi. **Sonuç:** Omalizumab dört hafta olarak belirlenen etki süresinden daha uzun remisyon sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Omalizumab, remisyon, ürtiker

Omalizumab maintains a longer remission period than predicted: An observational study

Abstract

Objective: Omalizumab is a monoclonal anti-IgE antibody used in the treatment of chronic urticaria resistant to antihistamines. Its application every four weeks is recommended.

Methods: The effects of age, gender, duration and severity of urticaria on the duration of remission achieved with omalizumab on the response of 15 patients with a diagnosis of chronic urticaria to subcutaneous omalizumab therapy were investigated. **Results:** Remission was achieved for an average of 6.26±2.7 weeks in 8 female and 7 male patients with a mean age of 43.9±7.8 years. While age, gender, duration and severity of urticaria did not affect the remission period, it was observed that the remission period was short in patients with urticaria accompanied by asthma. **Conclusion:** Omalizumab provides a longer remission than the four-week duration of action

Keywords: Omalizumab, remission, urticaria

Yazının geliş tarihi: 11.10.2021

Yazının kabul tarihi: 10.11.2021

Sorumlu yazar: Habibullah Aktaş, Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye, Tel (iş): 0532 4084611 E-mail: aktashabib@hotmail.com

Giriş

Kronik spontan ürtiker (KSÜ), altı haftadan uzun süren eritemli plaklarla karakterize, rahatsız edici, kaşıntılı bir deri hastalığıdır. Ürtiker, özellikle kronik formlarında, hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir olumsuz etkiye sahiptir. Non-sedatif H1-sınıfı antihistaminikler altın standart tedavidir, ancak bazı hastalar bu ilaçların artan dozajına rağmen yanıt vermemektedir. Daha sonra siklosporin, sistemik steroidler ve metotreksat gibi immünosupresif ilaçlar, hastalığın üstesinden gelmek için zorunlu hale gelebilir.¹

Omalizumab, rekombinant insan monoklonal IgG antikorudur. Serbest IgE'nin bağlanmasını engelleyerek etki eder, böylece alerjenlerin etkisini bloke eder. Omalizumab, ilk endikasyonu olan astım tedavisinin yanı sıra konvansiyonel tedaviye dirençli kronik spontan ürtiker tedavisinde de kullanılmaktadır.² Omalizumab, tedaviye dirençli KSÜ tedavisinde ayda bir kez 300 mg deri altı enjeksiyon dozu ile oldukça etkili bir ilaçtır. Başarı oranı %96'dır.³ Omalizumab çok pahalı bir ilaçtır. Hastalığı iyileştirmez, semptomatik rahatlama sağlar. Omalizumab kullanımı yaygınlaştıkça omalizumaba bağlı bildirilen yan etkilerin sayısı ve türü de artmaktadır.⁴⁻⁸ Maliyet-fayda analizi göz önüne alındığında, enjeksiyonlar arasındaki sürenin daha uzun olması hem maruziyet hem de maliyet düşürme açısından önem kazanmaktadır. Bu çalışmada, KSÜ tanısı konulan on beş hastada omalizumabın etki süresini etkileyen faktörleri araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Mayıs 2017 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran, omalizumab ile tedavi edilen KSÜ'li hastaların retrospektif olarak analizleri gerçekleştirildi. Hasta verilerini elde etmek için hastane veri tabanı kullanıldı. 18 yaşından büyük, daha

önce ikinci kuşak antihistaminikler ile dört kat artırılmış dozda klinik yanıt olmaksızın tedavi edilen hastalar seçilmiştir. Çalışma, altı aydan uzun süre takip edilen KSÜ hastalarını içeriyordu.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, tıbbi öyküsü, Ürtiker Aktivite Skoru (ÜAS), ürtiker süresi, remisyon süresi ve hasta başına yapılan enjeksiyon sayısı kaydedildi. Hastalara çalışma süresi boyunca 4-9 kez subkutan omalizumab enjeksiyonu uygulandı. Ürtiker semptomları başladığı zaman kontrole gelmeleri tavsiye edildi. Hastalık şiddeti, tedavi öncesi ve tedavi sonrasında 7 günlük Ürtiker Aktivite Skoru (UAS7) kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz student-t testi ve ki-kare testi ile değerlendirildi. Hastalarda İsviçre, Novartis tarafından üretilen omalizumabın ticari adı olan Xolair kullanıldı. Çalışma Karabük Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (2018: 7/23)

Bulgular

Yaşları 25 ile 64 arasında değişen on beş hasta (8K, 7E) değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması 43.9±7.8 idi. Çalışma grubunda ürtiker süresi 6 ay ile 72 ay arasındaydı. Hastaların üçünde astım ve birinde yaygın anksiyete bozukluğu tespit edildi (Tablo 1). UAS7'ye göre 15 hastanın 3'ünde (%20) hafif, 7'sinde (%46,7) orta ve 5'inde (%33,3) şiddetli tipte ürtiker vardı. Tüm hastaların ortalama UAS7 skoru 23.6±4.6 idi. Omalizumab tedavisi sonrası ortalama skor 4.2±1.1'e geriledi (Tablo 1).

Omalizumab 3-10 haftalık (ort 6.26±2.7) hafta ile bir remisyon sağladı (Tablo 2). Yaş, cinsiyet ve kronik ürtiker süresi remisyon süresini etkilemedi (p>0.05). Hastalarımızdan biri subkutan 300 mg omalizumab enjeksiyonundan sonra 75 güne kadar semptomsuz kaldı. Hem ürtiker hem de astımı olan hastalarda omalizumab tedavisinden sonra daha az remisyon süresi olduğu görülmüştür (p<0.01).

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik ve klinik verileri

Yaş (Ortalama)	43.9±7.8
Cinsiyet	8K.7E
Hastalık süresi (Ay)	6-72 ay
Eşlik eden hastalıklar	3 hastada Astım, 1 hastada anksiyete bozukluğu
Ortalama UAS7 skoru (Tedavi öncesi)	23.6±4.6
Ortalama UAS7 skoru (Tedavi sonrası)	4.2±1.1
Remisyon süresi (Hafta)	6.26±2.7
Remisyon süresi ile cinsiyet ve yaş ile ilişki	Saplanmadı (p=0.428)
Remisyon süresi ile astım ilişkisi	Remisyon süresi daha kısa (p<0.01)

UAS: Ürtiker aktivite skoru

Tablo 2. KSÜ'li hastalarda Omalizumab ile UAS7* ve remisyon sürelerinin karşılaştırılması

Hastalığın şiddeti	Hasta Sayısı	UAS7 Skoru (öncesi/sonrası)	Tedavi sonrası ort remisyon süresi(Hf)
Hafif	3 (%20)	11.3±2.4/2.3±0.4	8.3±3.6
Orta	7 (%46.7)	21.8±3.8/3.7±0.7	6.7±2.4
Şiddetli	5 (%33.3)	33.4±5.2/5.9±1.3	4.4±1.5
Toplam	15 (%100)	23.6±4.6/4.2±1.1	6.2±2.7

UAS: Ürtiker aktivite skoru

Tartışma

Bu retrospektif gözlemdeki tüm hastalar, çeşitli remisyon süreleriyle beraber omalizumab tedavisine mükemmel yanıt verdi. Çalışmamız, omalizumab'ın sağladığı remisyon süresinin, iki ardışık enjeksiyon arasında önerilen 4 haftalık süreden daha uzun olduğunu göstermiştir. Omalizumab dirençli KSÜ'de çok etkili bir ajandır, ancak tüm KSÜ hastaları için uygun maliyetli olduğu düşünülmektedir.⁹ Bu nedenle omalizumab kullanımı için uygun

hastaların seçilmesi çok önemlidir. Ayrıca nispeten yeni bir ilacın olası uzun dönemli yan etkileri düşünüldüğünde hekimin amacı minimum ilaç dozunu seçerek maksimum kazancı sağlamak olmalıdır. Bu doğrultuda omalizumab tedavisi alan hastalarımızda semptomsuz dönemi takip edildi ve semptomsuz dönemin beklenenden daha uzun olduğu tespit edildi.

Hastaların büyük çoğunluğunda tedaviler arası sürenin 4-8 hafta olduğu ve hastaların %80'inin subkutan omalizumab'a

iyi yanıt verdiği gösterilmiştir.¹⁰ KSÜ'li bazı hastalar 300 mg omalizumab ile 24 haftaya kadar remisyon elde etmiştir.¹¹ Ayrıca Silva ve ark., omalizumab'ın etkinliğinin 6 haftadan uzun olabileceğini göstermiştir.¹² Çalışma grubumuz gibi Silva da az sayıda hastayı takip etti ve gözlemleri bizim sonuçlarımızla örtüşmektedir. Har ve ark. bir yıllık omalizumab tedavisinden sonra hastalarının %10'unda tam remisyon bildirmişlerdir.¹³

Bizim hastalarımızda şu anda, tam bir remisyon saptadığımız ilaçsız takip edilen hastamız bulunmamaktadır.

Song ve ark., KSÜ'li on altı hastada, her 2 ila 4 haftada bir 150 mg omalizumab kullanmış ve çeşitli remisyon yanıtları ortaya çıkarmıştır. Son enjeksiyondan sonra 4 hastada 9 aydan fazla remisyon gözlemlendiği rapor edilmektedir. Bu çalışmada hasta bazlı tedavinin önemi vurgulanmıştır.¹⁴ Uysal ve arkadaşları 27 KSÜ hastasında prospektif bireyselleştirilmiş omalizumab tedavisi uygulamışlar ve bu protokolün maliyet etkinliği için uygun olduğunu öne sürmüşlerdir. Hastaları semptomlar ortaya çıktığında omalizumab enjeksiyonu alıyordu. Bu çalışma, omalizumab etkisinin tek bir 150 mg subkutan doz ile sekiz hafta sürebileceğini göstermiştir.¹⁵ Muhtemelen, bu en düşük dozlu en uzun omalizumab süresidir

Çalışmamızı kısıtlayan ana faktör hasta sayımızın az olmasıydı. Omalizumab çok pahalı bir ilaçtır. Ülkemizdeki sosyal sigorta şirketlerinin bu acenteye ödeme yapmak için katı kuralları vardır. Bu yüzden tek merkezde değerlendirilecek çok fazla hastamız yoktu. Bununla birlikte, mütevazı çalışmamız, omalizumab tedavisi altında kronik ürtikerli hastaların takibinin mantıklı bir maliyet etkinliği elde etmek için bireyselleştirilmiş bir temelde önemini göstermektedir.

Omalizumab, KSÜ hastalarında semptomları baskılamada oldukça etkili bir ajandır ancak tedavi edilebilir bir özelliği yoktur. Bu nedenle yüksek maliyeti ve olası yan etkileri nedeniyle en uygun hastada en uygun aralıkta kullanılması önerimelidir.

Yazar katkısı: Belma TÜRSEN: Literatür araştırması, verilerin toplanması ve analizi, makale yazımı. Habibullah AKTAŞ: Literatür araştırması, verilerin toplanması ve analizi, makale yazımı.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali destek: Çalışmanın yapılması ve makalenin yazımı süresince hiçbir kurum veya kuruluşun mali ve maddi destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Goncú EK, Aktan S, Atakan N, et al. The Turkish guideline for the diagnosis and management of urticaria-2016. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology*, 2016;50:82-98.
2. Akyol A, Öktem A, Akay BN, et al. Omalizumab ve tedaviye dirençli kronik spontan ürtiker tedavisindeki yeri. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology*, 2015;49:180-3.
3. Neema S, Chatterjee M. Omalizumab for management of refractory urticaria: experience of a tertiary care centre in Eastern India. *Indian J Dermatol*, 2018;63(1):66-69.
4. Oblitas CM, Galeano-Valle F, Vela-De La Cruz L, et al. Omalizumab as a provoking factor for venous thromboembolism. *Drug Target Insights*. 2019; 13:1177392819861987. Published 2019 Jul 4.
5. Aguiar-Ricardo I, Nunes-Ferreira A, Roda Á, et al. Omalizumab induced Takotsubo syndrome: case report. *Eur Heart J Case Rep*, 2019;3(1):yty155. Published 2019 Jan 3.
6. Cildag S. Triggering atrial fibrillation after omalizumab injection in a patient with chronic spontaneous urticarial. A case report. *Med Pharm Rep*, 2019 Jan;92(1):91-93. doi: 10.15386/cjmed-1082. Epub 2019 Jan 15.
7. Ozbacivan O, Akarsu S, Ilknur T, et al. Urticaria and angioedema as possible

- reactions of omalizumab. *An Bras Dermatol*, 2018;93(2):304–305.
doi:10.1590/abd1806-4841.20187074
8. Ertaş R, Özyurt K, Yıldız S, et al. Adverse reaction to omalizumab in patients with chronic urticaria: flare up or ineffectiveness? *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 15(1):82-86.
 9. Viswanathan RK, Moss MH, Mathur SK. Retrospective analysis of the efficacy of omalizumab in chronic refractory urticaria. *Allergy Asthma Proc*, 2013; 34(5):446-52.
 10. Naaman S, Sussman G. Chronic idiopathic urticaria: treatment with omalizumab. *Skin Therapy Lett*, 2014;19(6):1-4.
 11. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137(2):474–481.
doi:10.1016/j.jaci.2015.08.023
 12. Silva PM, Costa AC, Mendes A, et al. Long-term efficacy of omalizumab in seven patients with treatment-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2015;43(2):168–173.
doi:10.1016/j.aller.2013.11.007
 13. Har D, Patel S, Khan DA. Outcomes of using omalizumab for more than 1 year in refractory chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015;115(2):126–129.
 14. Song CH, Stern S, Giruparajah M, et al. Efficacy of fixed-dose omalizumab for patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2013 Feb; 110(2):113-7.
 15. Uysal P, Eller E, Mortz CG, et al. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133(3):914–5.e2.
doi:10.1016/j.jaci.2013.10.015