

BÖLÜM 41

KRONİK ÜRTİKERDE GÜNCEL TEDAVİLER VE BİYOLOJİK AJANLARLA TEDAVİ

Tuğba Songül TAT¹

TEDAVİNİN AMACI

Kronik ürtiker (KÜ) tedavisinde amaç tam düzelmedir. Tam düzelme ile, hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan 7 günlük ürtiker aktivite skorunun (ÜAS7) 0 olması, hastanın yaşam kalitesinin normale dönmesi, yani tam kontrol kastedilmektedir. Bu tam düzelme oluncaya kadar hastayı güvenli ve etkin bir biçimde tedavi etmek önemlidir.

KÜ'de altta yatan bir nedenin varlığı mutlak araştırılmalıdır. Eğer bulunabiliyorsa, bu neden ortadan kaldırılarak hastalığın iyileşmesi sağlanmalıdır. Ek olarak KÜ'yi tetikleyen nedenlerin bulunup, önlenmesiyle, hastalık aktivitesi azaltılmaya çalışılmalıdır (1).

KÜ'de, spontan düzelme ve hastalığın aktivitesinde zamanla değişkenlik söz konusu olabilmektedir. Bu durumlar da göz önüne alınarak, tedavide 'gerektiği kadar çok fakat mümkün olduğunca az' terimi, klavuzlarda ifade edilmektedir (1). Tedavi

planlanması yaparken, tedaviye bağlı yan etkileri en az, semptom kontrolü ve yaşam kalitesindeki iyileşmeyi de en üst seviyede tutmak amaçlanmalıdır. Bu açıdan hastalar yakın takip edilmelidir.

ALTTA YATAN NEDENLERİN BELİRLENMESİ VE ORTADAN KALDIRILMASI

KÜ' de altta yatan nedenlerin belirlenebilmesi, tetikleyicilerin tespiti ve bunları ortadan kaldırılması son derece önemlidir ancak çoğu hastada bu mümkün olamamaktadır (1).

İlaçlar: Ürtikere neden olabileceği gibi, var olan ürtikerin şiddetini de artırabilir. Bu nedenle hastaların kullandıkları ilaçlar dikkatlice sorgulanmalıdır, etkisi tespit edilen ilaçlar kesilmeli veya değiştirilmelidir. En sık KÜ'e neden olan ajanlar non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve asetil salisilik asittir.

Fiziksel tetikleyiciler: KÜ alt gruplarından olan uyarılabilir ürtiker açısından hastalar değerlendiril-

¹ Doç. Dr. İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları, Gaziantep Medical Park Hastanesi, İmmünoloji-Alerji Ünitesi, tugbasongultat@gmail.com



Tüm antihistaminikler düşük dozlarda anne sütüne geçmektedir. Ancak anne sütüne geçen eski 1. nesil H1-antihistaminiklerden dolayı bebekte sedasyon geliştiğinden, 2. nesil H1-antihistaminiklerin kullanılması tavsiye edilmektedir.

Çocuklarda tedavi

1. kuşak H1 antihistaminiklerle deneyim ve güvenli olduğuna dair veri daha fazladır. Bazı 2. kuşak H1 antihistaminiklerin 6 aydan küçük bebeklerde kullanımı için bazı ülkelerde lisans mevcut değildir. Bu nedenlerle 1. kuşak H1 antihistaminikleri çocuklarda tercih eden klinisyenler vardır ancak ilk basamak tedavide 2. kuşak H1 antihistaminik tedaviler önerilmektedir (1,2). 1. Kuşak H1 antihistaminik tedavilerin sedasyon etkilerinin yüksek olması, uyku kalitesini ve öğrenmeyi bozması bilinen yan etkilerdir (54).

2. kuşak H1 antihistaminiklerden setirizin, bilastin, desloratadin, levosetirizin, feksofenadin loratadin, ve rupatadinin çocuklarda etkin ve güvenli olduğuna dair çalışmaları bulunmaktadır (55-60). Ülkemizde şu anda bu antihistaminiklerin, bilastin hariç, şurup formu mevcuttur.

KÜ'li çocuklarda yaş ve vücut ağırlığı göz önüne alınarak erişkindeki tedavi algoritması uygulanması önerilmektedir. Yine ek olarak antihistaminiklerin yüksek dozda çocuklarda kullanılmasına ilişkin net veri olmamasına rağmen, kullanılması klavuzlar tarafından önerilmektedir. Kortikosteroid tedavisinin çocuklarda sadece çok kısa olarak kullanılması önerilmektedir (1,2).

Omalizumabın güvenliği ve etkililiği çocuklarda gösterilmiştir (61). 6 yaşın üzerine güvenli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (62).

SONUÇ

KÜ tedavisinde minimum ilaçla, maksimum hayat kalitesi hedeflenmelidir. Bu hastalığın seyrinde hastalığın aktivitesi zamanla değişmekte ve spon-

tan düzelme olabilmektedir. Bu nedenlerle hastalar ilaç gereksinimi, ilacın dozu ve tedavi basamağı açısından yakın takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Zuberbier T, Latiff A, Hamzah A, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, et al. The international EAACI/GA²LEN/Euro-GuidDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2021;Epub ahead of print.
2. Göncü EK, Aktan Ş, ATAKAN ZN, Bülbül Başkan E, Erdem T, Koca R, et al. Türkiye ürtiker tanı ve tedavi kılavuzu-2016. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 2016;50(3):82-98.
3. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *British Journal of Dermatology*. 1981;104(4):369-81.
4. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki B. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta dermato-venereologica*. 1995;75(6):484-7.
5. Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, Reese I, Rady-Pizarro U, Mitzel H, et al. A Popular myth—low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria—fact or fiction? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(4):650-5.
6. Powell R, Leech S, Till S, Huber P, Nasser S, Clark A. BSA-CI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Wiley Online Library; 2015.
7. Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation system. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2010;10(4):362-9.
8. Henz B, Zuberbier T. Causes of urticaria. *Urticaria: Springer*; 1998. p. 19-38.
9. Grattan C, Francis D, Barlow R, Greaves M, Slater N. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *The Lancet*. 1992;339(8801):1078-80.
10. Grattan C, O'Donnell B, Francis D, Niimi N, Barlow R, Seed P, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic'urticaria. *British Journal of Dermatology*. 2000;143(2):365-72.
11. Tat TS. Higher levels of depression and anxiety in patients with chronic urticaria. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2019;25:115.
12. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, Ortonne JP. How to prescribe antihistamines for chronic idiopathic urticaria: desloratadine daily vs PRN and quality of life. *Allergy*.



- 2009;64(4):605-12.
13. Kubo N, Senda M, Ohsumi Y, Sakamoto S, Matsumoto K, Tashiro M, et al. Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by positron emission topography: comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2011;26(2):133-9.
 14. Salata JJ, Jurkiewicz NK, Wallace AA, Stupienski III RF, Guinosso Jr PJ, Lynch Jr JJ. Cardiac electrophysiological actions of the histamine H1-receptor antagonists astemizole and terfenadine compared with chlorpheniramine and pyrilamine. *Circulation Research*. 1995;76(1):110-9.
 15. Makris M, Maurer M, Zuberbier T. Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. Expert opinion on pharmacotherapy. 2013;14(18):2511-9.
 16. Rubini N, Ensina L, Silva E, Sano F, Solé D. Effectiveness and safety of Omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria: Systematic review and meta-analysis. *Allergologia et immünopathologia*. 2019;47(6):515-22.
 17. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368(10):924-35.
 18. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2017;72(4):519-33.
 19. Chang TW, Chen C, Lin C-J, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(2):337-42. e2.
 20. Menzella F, Ferrari E, Ferrucci SM, Lombardi E, Alfano S, Bonavita O, et al. Self-administration of omalizumab: why not? A literature review and expert opinion. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(4):499-507.
 21. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA dermatology*. 2014;150(3):288-90.
 22. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of "Real-world" Evidence. *JAMA Dermatol*. 2019;155(1):29-38.
 23. Harrison CA, Bastan R, Peirce MJ, Munday MR, Peachell PT. Role of calcineurin in the regulation of human lung mast cell and basophil function by cyclosporine and FK506. *Br J Pharmacol*. 2007;150(4):509-18.
 24. Marone G, Triggiani M, Cirillo R, Giacummo A, Siri L, Condorelli M. Cyclosporin A inhibits the release of histamine and peptide leukotriene C4 from human lung mast cells. *Ric Clin Lab*. 1988;18(1):53-9.
 25. Loria M, Loria MP, Dambra P, D'Oronzio L, Nettis E, Pannofino A, et al. Cyclosporin A in patients affected by chronic idiopathic urticaria: a therapeutic alternative. *Immunopharmacology and immünotoxicology*. 2001;23(2):205-13.
 26. Kessel A, Toubi E. [Extended cyclosporine-A-treatment for severe chronic urticaria]. *Harefuah*. 2006;145(6):411-4, 71.
 27. Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, Taggart A, Chalmers R, Oliver S, et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(6):924-5.
 28. Kulthanan K, Chaweekulrat P, Komoltri C, Hunnangkul S, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):586-99.
 29. Toubi E, Bamberger E, Kessel A. Prolonged cyclosporin-A treatment for severe chronic urticaria. *Allergy*. 2003;58(6):535-6.
 30. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Hu N. Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012(3).
 31. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, Rodrigo C, Rajapakse S. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):24.
 32. Dorman SM, Jr., Regan SB, Khan DA. Effectiveness and safety of oral tacrolimus in refractory chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):2033-4.e1.
 33. Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, Soter NA. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of auto-immune and chronic idiopathic urticaria: experience in 19 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(5):767-70.
 34. Liang SE, Hoffmann R, Peterson E, Soter NA. Use of Dapsone in the Treatment of Chronic Idiopathic and Autoimmune Urticaria. *JAMA Dermatol*. 2019;155(1):90-5.
 35. Morgan M, Cooke A, Rogers L, Adams-Huet B, Khan DA. Double-blind placebo-controlled trial of dapsone in anti-histamine refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):601-6.
 36. Koseifi SG, Guha B, Nassour DN, Chi DS, Krishnaswamy G. The Dapsone hypersensitivity syndrome revisited: a potentially fatal multisystem disorder with prominent hepatopulmonary manifestations. *J Occup Med Toxicol*. 2006;1:9.
 37. Sener O, Doganci L, Safali M, Besirbellioglu B, Bulucu F, Pahsa A. Severe dapsone hypersensitivity syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(4):268-70.



38. McGirt LY, Vasagar K, Gober LM, Saini SS, Beck LA. Successful treatment of recalcitrant chronic idiopathic urticaria with sulfasalazine. *Arch Dermatol.* 2006;142(10):1337-42.
39. Orden RA, Timble H, Saini SS. Efficacy and safety of sulfasalazine in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(1):64-70.
40. Reeves GE, Boyle MJ, Bonfield J, Dobson P, Loewenthal M. Impact of hydroxychloroquine therapy on chronic urticaria: chronic autoimmune urticaria study and evaluation. *Intern Med J.* 2004;34(4):182-6.
41. Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, Metz M, Baker DR, Bauer A, et al. Ligelizumab for Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med.* 2019;381(14):1321-32.
42. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(1):2-12.
43. Bernstein JA, Singh U, Rao MB, Berendts K, Zhang X, Mutasim D. Benralizumab for Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1389-91.
44. Bernstein JA, Singh U, Rao MB, Berendts K, Zhang X, Mutasim D. Treatment of chronic spontaneous urticaria with benralizumab: Report of primary endpoint per-protocol analysis and exploratory endpoints. *Allergy.* 2021;76(4):1277-80.
45. Magerl M, Terhorst D, Metz M, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M, et al. Benefit of mepolizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2018;16(4):477-8.
46. Maurer M, Altrichter S, Metz M, Zuberbier T, Church M, Bergmann K. Benefit from reslizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria and cold urticaria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 2017;32(3):e112-e3.
47. Sabag D, Matanes L, Bejar J, Sheffer H, Barzilai A, Church M, et al. Interleukin-17 is a potential player and treatment target in severe chronic spontaneous urticaria. *Clinical & Experimental Allergy.* 2020;50(7):799-804.
48. Maurer M, Khan DA, Komi DEA, Kaplan AP. Biologics for the use in chronic spontaneous urticaria: when and which. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2021;9(3):1067-78.
49. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. The safety of cetirizine during pregnancy: A prospective observational cohort study. *Reproductive Toxicology.* 2008;26(1):19-23.
50. Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy. *Drug safety.* 2008;31(9):775-88.
51. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM, Jr., Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPE-CT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):407-12.
52. Cuervo-Pardo L, Barcena-Blanch M, Radojicic C. Omalizumab use during pregnancy for CIU: a tertiary care experience. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016;48(4):145-6.
53. Gemicioğlu B, Yalcin AD, Havlucu Y, Karakaya G, Özdemir L, Keren M, et al. Country-based report: the safety of omalizumab treatment in pregnant patients with asthma. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2021;51(5):2516-23.
54. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy.* 2010;65(4):459-66.
55. Novák Z, Yáñez A, Kiss I, Kuna P, Tortajada-Girbés M, Valiente R. Safety and tolerability of bilastine 10 mg administered for 12 weeks in children with allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(5):493-8.
56. Nayak AS, Berger WE, LaForce CF, Urdaneta ER, Patel MK, Franklin KB, et al. Randomized, placebo-controlled study of cetirizine and loratadine in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(3):222-30.
57. Gupta S, Khalilieh S, Kantesaria B, Banfield C. Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(5):534-40.
58. Pampura AN, Papadopoulos NG, Spičák V, Kurzawa R. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155(4):367-78.
59. Meltzer EO, Scheinmann P, Rosado Pinto JE, Bachert C, Hedlin G, Wahn U, et al. Safety and efficacy of oral fexofenadine in children with seasonal allergic rhinitis—a pooled analysis of three studies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(3):253-60.
60. Potter P, Mitha E, Barkai L, Mezei G, Santamaría E, Izquierdo I, et al. Rupatadine is effective in the treatment of chronic spontaneous urticaria in children aged 2-11 years. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(1):55-61.
61. Fu Z, Xu Y, Cai C. Efficacy and safety of omalizumab in children with moderate-to-severe asthma: a meta-analysis. *J Asthma.* 2021;58(10):1350-8.
62. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Colby JA, Ruiz K, Maiese BA, et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(4):250-63.