



## Kronik Ürtiker Tedavisinde Omalizumab Dışı Biyolojikler

Prof. Dr. Sevim Bavbek\*

\*Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

**Yazışma Adresi:** Dr. Sevim Baybek, Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara  
E-posta: bavbek@medicine.ankara.edu.tr

### Özet

#### Kronik Ürtiker Tedavisinde Omalizumab Dışı Biyolojikler

Kronik ürtiker sık görülen bir hastalık olup immünpatogenezin kısmen anlaşılması yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Bu seçenekler arasında olan omalizumab, tedaviye dirençli kronik ürtiker tedavisinde kullanım onayı alan ilk biyolojik olmuş ve klinik pratikte kullanıma girmesi, kronik ürtiker tedavisinde önemli bir ilerleme sağlamıştır. Ancak hala var olan tedavilerle semptomların kontrol altına alınmadığı ve başka yaklaşımlara gereksinim duyan dirençli hasta grupları vardır. Bu grup hastalar için endikasyon dışı olarak; rituksimab, IVIG, TNF-alfa antagonistleri, araştırma aşamasındaki seçenekler olarak da; ligelizumab, quilizumab, kanakinumab, rilonasept, AZD1981, GSK264664 ile yapılmış çalışma sonuçları mevcuttur. Biyolojik ajanlarla hala cevaplanmamış pek çok soru ve bilgi eksikliği vardır. Bu ilaçlarla yapılan çalışmalardan elde edilecek sonuçlar kronik ürtiker patogenezini anlamamıza yardımcı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik ürtiker, rituksimab, IVIG, TNF-alfa antagonistleri, ligelizumab, quilizumab, kanakinumab, rilonasept, AZD1981, GSK264664

### Abstract

#### Biologicals, Except Omalizumab, in The Treatment of Chronic Urticaria

Chronic urticaria is one of the most common cutaneous diseases worldwide. Following the understanding of immune-pathogenesis at least in some extent, new treatment alternatives have emerged for urticaria patients who failed to respond antihistamines. Among these alternatives evaluated, omalizumab is the first approved biologic by medical authorizes for the treatment of chronic urticaria. Other biologicals like rituximab, IVIG and TNF-a antagonists have been used on multiple occasions as an alternative option to omalizumab resistant urticaria cases. However, several biologicals such as ligelizumab, quilizumab, kanakinumab, rilonasept, AZD1981, GSK264664, have been subjects of very few studies. The success of these biologicals may help us to further understand the pathogenesis of chronic urticaria.

**Keywords:** chronic urticaria, rituksimab, IVIG, TNF-alfa inhibitors, ligelizumab, quilizumab, kanakinumab, rilonasept, AZD1981, GSK264664,

Bavbek S.Kronik Ürtiker Tedavisinde Omazlizumab Dışı Biyolojikler Dermatoz 2018; 9 (4): dermatoz18094d3

### Giriş

Kronik ürtiker (KÜ), altı haftadan daha uzun devam eden kaşıntılı plaklar ve /veya angioödem ile karakterlidir. Kronik ürtiker; Kronik Spontan Ürtiker (KSÜ) ve Kronik İndüklenebilir Ürtiker (KIÜ) olarak iki gruba ayrılır. Kronik Spontan Ürtikerde semptom ve bulgular bilinen bir tetikleyici olmadan ortaya çıkar, bazı olgularda KSÜ ve KIÜ birlikte de olabilir (1).

Ürtiker sık görülen bir hastalık olup yaşam boyu prevalansı % 8.8, KSÜ'in yıllık prevalansı %0.5 -%5, yaşam boyu prevalansı % 1.8 dir. KSÜ aslında doğal

seyrinde kendini sınırlayan bir hastalıktır. Beş yıllık remisyon oranları %34-86'dır, ancak olguların %20'sinde hastalık 20 yılı aşkın bir süre devam eder (2, 3).

Hastalarda vücudunun çeşitli yerlerinde lokalize, farklı boyutlarda plaklar ve yoğun kaşıntı vardır. Bunların neden olduğu emosyonel sorunlar, depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, günlük aktivitelerde zorluklar ve kısıtlanma gibi ciddi yaşam kalitesi bozukluklarına neden olur (4-6).

Ürtikerde immünpatogenezin anlaşılması yeni tedavi seçenekleri için potansiyel hedefleri belirle-

mede önemlidir (4). Mast hücre aktivasyonu, bazofil disfonksiyonu, otoimmünite gibi bazı teoriler ileri sürülmekle birlikte günümüze kadar bu mekanizmaların hiçbiri tam olarak ürtikerin patofizyolojisini açıklayamamıştır. Ürtikerin oldukça komplike bir patogenezi olmakla birlikte, doğal ve kazanılmış immün mekanizmaların katıldığı temelde mast hücre kaynaklı inflamatuvar bir hastalıktır. Ürtikerde gördüğümüz lezyonlar, mast hücrelerinin degranüle olması ve bunu izleyen mediyatör salınımı ile ortaya çıkar. Mast hücrelerini aktive ederek degranüle olmasına götüren neden ve nedenler tümüyle tanımlanamamış olmakla birlikte, çok çeşitli ve heterojen olduğu düşünülmektedir. Degranüle olmuş mast hücrelerinden histamin, protezlar, platelet aktive edici faktör ve diğer araşidonik asit metabolitleri (PGD<sub>2</sub>, lökotrien C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> ve E<sub>4</sub>) ve sitokinler ortama verilir. Tüm bu mediyatörler damarda dilatasyon, damar geçirgenliğinde artış, damar dışına plazma ve hücre çıkışı ve duysal sinir uçlarını uyararak ürtiker lezyonlarının ve kliniğinin ortaya çıkışına katılırlar (1, 2).

Ürtiker plaklarının histolojisinde, üst ve orta dermiste ödem, postkapiller venül ve lenfatik damarlarda dilatasyon ve permeabilite artımına sekonder olarak dokuya serum sızması görülür. İmmünohistolojisinde ise endotel hücre adezyon moleküllerinde artış, nöropeptitler, büyüme faktörleri ve perivasküler nötrofil ve/veya eozinofil, bazofil, orta-hafif düzeyde mast hücre, makrofaj, ve CD4+T hücre infiltrasyonu vardır, ancak damar duvarında nekroz yoktur. Ortamdaki sitokin profili, artmış IL-4, IL-5, IFN-gama düzeyi ile miks Th1/Th2 yanıtı gösterirken, IL-33, IL-25 ve timik stromal lenfopoetin (TSLP) gibi Th2 inflamasyonu düşündüren sitokinler de gösterilmiştir. Benzer histopatolojik özelliklerin etkilenmemiş deri alanlarında da olduğu dikkati çekmiş ve bu durum “yaygın immünojenik aktivasyon” olarak tanımlanmış ki bunun tetikleyicilere mast hücre yanıtını kolaylaştırıcı olduğu ileri sürülmüştür (2, 7, 8).

Kronik ürtiker tedavisinin amacı; mümkün olduğu kadar az, gerektiği kadar çok ilaç kullanarak semptom kontrolü sağlamaktır. Kronik spontan ürtikerin ilk seçenek tedavisi uzun bir süredir 2. kuşak antihistaminikler olmuştur ve genelde antihistaminiklerin yüksek dozları gerekmiştir. Ancak KSÜ hasta

ların neredeyse yarısında yüksek doz antihistaminiklerle hastalık kontrol altına alınamamakta ve başka tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Histamin, KSÜ gelişmesindeki temel mediyatörlerden biri olmakla birlikte, hastalarda lezyon ve lezyon dışı alanlardaki inflamatuvar hücre varlığı ek tedavi gereksinimi doğurur. Üstelik tedaviye yanıt heterojendir ve aynı hastada hastalığın farklı zamanlarında farklı tedavi cevapları gözlenir. 2014’de yenilenmiş Avrupa Allerji ve Klinik İmmunoloji Ürtiker Rehberi’nde bu seçenekler; omalizumab, siklosporin, dapson, sulfasalazin, hidroklorokin ve kolşisin olarak yer almıştır (1).

Bu seçenekler arasında olan omalizumab, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi’nin (Food and Drug Administration=FDA) KÜ tedavisinde kullanımının onayladığı ilk biyolojik ajan olmuştur. Hem randomize kontrollü çalışmalar, hem de gerçek yaşam çalışmaları, omalizumabın KÜ tedavisinde etkin, güvenli, maliyet ve etkinliği yüksek bir biyolojik ajan olduğunu ortaya koymuştur (1, 9-11). Bu veriler ışığında omalizumab; Amerika KSÜ tanı ve tedavi rehberinde yüksek doz 2. kuşak antihistaminikler ve lökotrien reseptörlerinden sonra, Avrupa Allerji ve Klinik İmmunoloji/Avrupa Dermatoloji/Dünya Allerji Organizasyon ortak rehberinde 2. kuşak antihistaminiklerden sonra önerilen tedavi olarak yer almıştır (12, 13).

Omalizumabın pek çok ülkede sağlık otoritelerinden onay alması ve klinik pratikte kullanıma girmesi, KÜ hastalarının tedavisinde önemli bir ilerleme sağlamıştır, ancak hala var olan tedavilerle semptomların kontrol altına alınmadığı ve başka seçeneklere gereksinim duyan hasta grupları vardır (4, 12,-15). Bu yazıda bu hasta grupları için kullanılma potansiyelleri olan omalizumab dışı biyolojik ilaçlar anlatılacaktır. Bu gruba uygun ilaçlar; kronik ürtiker tedavisinde endikasyon dışı kullanılan biyolojikler ve araştırma aşamasında olan biyolojikler olarak iki alt grupta incelenecektir.

### A-Kronik Ürtiker Tedavisinde Endikasyon Dışı Kullanılan Biyolojikler

Son yıllarda başka alerjik/immünojenik hastalıklarda onay almış bir grup biyolojik ajan, mevcut tedavilere dirençli ve/veya yan etkileri nedeni ile kullanılamama

yan KÜ olgularında endikasyon dışı kullanılmıştır. Bunlar intravenöz immunoglobulin (IVIG), rituksimab ve TNF-a inhibitörleridir. Ancak bu ilaçların dirençli KÜ olgularında kullanımı ile ilgili veriler daha çok olgu sunumu veya olgu serilerine dayalıdır (4, 13-16).

### Intravenöz İmmünglobulin

İmmün yetmezlik hastalıklarında replasman tedavisinde, otoimmün hastalıklarda da immünmodülatuar olarak kullanılmaktadır. FcεR1 blokajı, T regülatuar hücrelerin artımı, otoantikörlerin hızla temizlenmesi gibi mekanizmalarla immün regülatuar etki gösterir. Bu etki mekanizması otoimmün hastalıklardaki etkinliğini açıklar. Kronik ürtikerli hastaların %40-50'sinde FcεR1 veya IgE'ye karşı fonksiyonel IgG otoantikörleri vardır. Bu otoantikörler otolog serum testi ile gösterilebilir ki bu test hastalarda serumda mast hücrelerini degranüle eden antikörlerin olduğuna işaret eder. IVIG de aynı otoimmün hastalıklardaki etki mekanizması gözetilerek 1990'dan beri KÜ'de açık etiketli bazı çalışmalarda denenmiştir. Toplam beş açık etiketli çalışmanın her birinde farklı protokoller, dozlar, sıklıklar ve tedavi süreleri kullanılmış, dolayısı ile sonuçlar farklı olmuş, ancak ortak sonuç olarak tedavi kesiminden sonra nüks görülmüştür (13-16).

O'Donnell ve arkadaşları otoimmün KÜ olan 10 hastaya beş gün boyunca 0,4 g/kg/gün IVIG vererek etkisini izlemişler. Üç yıllık izlemde hastaların dokuzunda etkili olduğu görülmüş ve bunlardan üçünde tam remisyon izlenmiştir (17). Üç olguluk bir seride ise hastalar IVIG' den ya hiç yararlanmamışlar ya da sadece geçici bir düzelme izlenmiş (18). IVIG ile gözlenen pozitif cevaplar sonucu fiziksel ürtikerlerde de kullanımı denenmiştir. Yüksek doz IVIG, 2g/kg olarak 2 -3 gün boyunca, sekiz gecikmiş basınç ürtikeri olan hastada denenmiş, beş olguda tam remisyon olmuştur (19). Ayrıca ultraviyole ışığının aktive ettiği varsayılan allerjenlere karşı yapılmış IgE' nin Fc reseptörünü hedeflemek amacıyla IVIG solar ürtikerde kullanılmıştır (4, 17). Son olarak açık etiketli bir Faz 2 çalışmada, dokuz refrakter solar ürtikerli olguda 2g/kg, iki gün verilen IVIG infüzyonunun sadece iki olguda remisyon sağladığı dikkati çekmiştir (20). IVIG' in kullanıldığı en

büyük çalışma 29 KÜ'li hasta ile yapılmıştır. Hastalara IVIG düşük dozda (0.15 g/kg/gün, 4 haftalık aralarla) ve 6 -51 ay arasında değişen sürede verilmiştir. Olguların % 90'ı tedaviye yanıt vermiş, %65'i tam remisyona ulaşmıştır (21).

Sonuç olarak IVIG' in KÜ'de kullanımı; kızarıklık, karın ağrısı, bulantı, artralji, hipotansiyon, hipertansiyon, aseptik menenjit, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi yan etkileri, maliyetin yüksekliği, uzun infüzyon süresi ve etkinliğini gösteren verilerin azlığı nedeni ile sınırlıdır. Otoantikörlerin gösterildiği özel hasta gruplarında veya IVIG kullanımı gerektiren başka bir neden de varsa IVIG tedavisi düşünülmelidir (13-16).

### Ritüksimab

Ritüksimab kimerik bir CD20 mAb'dur. Bir grup otoimmün ve malign hastalığın tedavisinde kullanımını için FDA onayı vardır (ANCA+vaskülitler, RA, non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi). B lenfosit üzerindeki CD20 molekülünü hedefleyerek B hücre sayısını azaltır ve bu yolla IgG otoantikörlerin yapımını azaltır. B hücrelerin KÜ'deki rolü tam olarak anlaşılacakla birlikte, ciddi ve tedaviye dirençli ürtikerde deride B hücreleri gösterilmiş ve periferik B hücrelerinin KÜ'deki fonksiyonel IgG otoantikörlerinin ( FcεR1,ve IgE 'ye karşı) kaynağı olabileceği öne sürülmüştür. Tüm bunlar göz önüne alındığında, ritüksimabın omalizumaba yanıtız non-IgE aracılı kronik otoimmün ürtiker tedavisinde etkili olması beklenebilir (4, 14-16).

Şu ana kadar ritüksimabın KÜ' de kullanımı ile ilgili olarak beş olgu sunumu olmuştur (22-26). İlk olguda daha önce metilprednizolon, azotiyopirin ve siklosporine yanıtız hasta,ritüksimab tedavisine de yanıt vermemiştir (22). Daha sonra 12 yaşında KÜ'li ve antihistaminiklere kısmen yanıtız erkek hastaya dört kez 375 mg/m<sup>2</sup>lik ritüksimab infüzyonu yapılmış ve hastanın üçüncü infüzyondan sonra semptomsuz hale geldiği ve elde edilen iyilik halinin bir yıl sürdüğü görülmüştür (23). Ritüksimabın etkili olduğu ilk erişkin kronik otoimmün ürtikerli olgu, 51 yaşında kadın hastadır. Deri biyopsinde FcεRI'a karşı IgG otoantikör + ve Bazofil aktivasyon tes-

tinde CD203c ekspresyonu artmış olan hastada yapılan tetkiklerle mastositöz dışlanmış. Hastaya H1/H2 blokür, sistemik steroid, mtx, siklosporin A verilmiş ancak bunların yan etkileri nedeni ile rituksimaba geçilmiş. 375 mg/m<sup>2</sup>, rituksimab tedavisi altı hafta sonra tam semptom kontrolü sağlamış ve antihistaminik/sistemik steroid kesilmiştir (24). Bunu antihistaminik ve sık sistemik steroid ile KÜ'ü kontrol altına alınamayan 38 yaşında kadın hastada 2iki hafta ara ile 1 gram rituksimab infüzyonununun 10 aylık izlemde semptom kontrolü sağlaması izlemiştir (25). Çok yeni sunulan bir olguda da rituksimab tedavisi ile sekiz aylık remisyon gözlenmiştir (26).

Sınırlı sayıdaki veriler, yan etki potansiyeli ve randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle rituksimabın KÜ'de kullanımını destekleyen yeterli kanıt yoktur ve sadece alternatif ilaçlara yanıt vermeyen ciddi KÜ'ü li olgularda düşünülmelidir (4, 14-16)

### TNF-a İnhibitörleri

Bu grup ilaçlardan; etanersept, infliksimab, adalimumab ve certolizumabın, FDA ve Avrupa Tıp Birliği (The European Medicines Agency: EMA) tarafından otoimmün hastalıklarda kullanımı onaylanmıştır. Kronik ürtiker hastalarında ürtiker olan ve olmayan deri alanlarında TNF-a artmış bulunmuştur ve buna dayanarak soğuk ürtikeri, vaskülitik ürtiker, tedaviye dirençli ürtiker durumlarında etkinliği olgu sunumu veya olgu serileri ile değerlendirilmiştir (4, 14-16). Tedaviye dirençli gecikmiş basınç ürtikeri ve psoriasis olan bir hastada 25 mg/2 kez/hafta verilen etanersept tedavisinin beşinci gününden itibaren hastanın semptomlarının kontrol altına alındığı ve antihistaminik gerekmediği görülmüştür (27). Soğuk ürtikeri ve psoriasis olan bir başka olguda da etanersept etkili olmuştur (28).

Etanersept ve adalimumabın etkinliği ve güvenliği 20 erişkin KÜ hastasında 2-39 ay boyunca çalışılmış ve olguların %60'ında tam veya tama yakın remisyon görülmüştür. Olguların altısında yan etkiler ortaya çıkmış, bunlardan sadece bir olgudaki yan etki ciddi olarak tanımlanmıştır (29). Aynı grubun daha yeni bir çalışmasında ise; antihistaminik, sistemik steroid, siklosporin A ve omalizumaba yanıtı 25

hastada monoterapi olarak etanersept veya adalimumab 3-35 ay ortalama 13 ay boyunca verilmiş ve hastaların yarısından fazlasında tedaviye yanıt gözlenmiştir (30). Plasebo kontrollü randomize çalışmaların yokluğuna rağmen omalizumab tedavisine yanıt vermeyen hastalar için TNF-alfa inhibitörleri bir seçenek olabilir. Ancak hangi hasta grubunun yararlanacağını anlamak için ek veriler gereklidir.

### B-Kronik Ürtiker Tedavisinde Araştırma Aşamasında Olan Biyolojikler

aKronik ürtiker tedavisinde yeni biyolojik ajanların etkinliği ve güvenilirliği son yıllarda yoğun olarak çalışılmaktadır(4, 14-16). Bu biyolojik ajanlar, IgE, IL-1 beta, PGD2 ve Syk reseptörünü hedeflemişlerdir (Tablo-1).

### Anti-IgE mAbs

Ligelizumab, humanize IgG1 yapısında bir anti-IgE'dir. IgE nin Cε3 bölümü bağlanır, IgE'nin mast hücre ve bazofile bağlanmasını engeller, IgE düzeyi ve FseRI düzeyini azaltır. Farmakokinetik aktivitesi omalizumaba göre in vitro 50 kat, in vivo etkinliği de 6-9 kat artmıştır. Çok merkezli, randomize kontrollü bir Faz 2 çalışma plasebo ve omalizumaba göre etkinlik ve güvenliğini değerlendirmektedir (NCT02477332). Ek olarak da bu çalışmanın bir yıllık bir güvenlik çalışması yapılmaktadır (NCT02649218).

Quilizumab bir diğer anti-IgE'dir ve membranda eksprese edilecek IgE molekülünü M1-prime segmentini hedefler, IgE sentezleyecek B hücrelerin dönüşümü azaltır. Sonuçta serbest IgE düzeyini azaltır. Bununla da ilgili bir çalışma yürütülmektedir (NCT01987947)

### IL-1Beta Antagonistleri

IL-1 ailesi içinde inflamatuvar ve allerjik hastalıklarla ilgili en çok çalışılmış sitokinlerdir. IL-1 antagonistleri KÜ tedavisinde potansiyel olarak umut verici görünmekle birlikte yeterince veri yoktur. Plasebo kontrollü randomize, tek merkezli bir Faz 2 çalışmada kanakinumabın etkinliği KSÜ olgularında çalışılmaktadır (NCT01635127).

Tablo 1. Kronik ürtiker tedavisinde omalizumab dışı biyolojik ajanlar

A-Endikasyon Dışı Kullanılan Biyolojikler				
Biyolojik	Doz	Etki mekanizması	Veriler	Yan etkiler
<b>IVIG</b>	*0.15 g/kg/gün/ 4 hf, 6-51 ay * 2 g/kg/2 gün, 4-6 hf, 3-11 kez	Mast hücre üzerinde FseRI aktivitesini bloke ederek degranülasyonu önler B-hücrelerden otoantikor sekresyonunu azaltır	Açık etiketli çalışma, olgu sunusu/serisi sonuçları uyumlu değil. Pereira ve ark. (17) 29 KÜ li hastadan 26 sınıfın ismi e, 19 sınıfın tam remisyona girdiğini göstermişler Tedavi kesilmesi ile nüks	tromboz, böbrek fonk. bzk, böbrek yetmezliği, baş ağrısı, ateş, titreme, kızarıklık karın ağrısı, bulantı, artralji, hipotansiyon hipertansiyon, nazalkongesyon, aseptik menenjit
<b>Rituksimab</b>	375 mg/m2/hf/4 hf ara ile	B ücrelerine bağlanarak, kompleman aracılı hücre ölümüne neden olur. Bu da dolaşımdaki otoantikorları azaltır	5 olgu sunusu: 4 sinde tam yanıt 1 inde yanıt yok	Ağır infüzyon rx Mukokütanözrx, hepatit B virus reaktivasyonu, lökoensefalopati yorgunluk, deri döküntüsü, ateş, nöropati, baş ağrısı, tümör lizis sendromu, hipertansiyon, angioödem, sitopeni TNF-a inhibitörleri (etanersept, infliksimab, adalimumab)
<b>TNF-a inhibitörleri (etanersept, infliksimab, adalimumab)</b>	Etanercept 50 mg/hf Infliximab 5 mg/kg/hf Adalimumab 40 mg/2 hf	TNF-a ekspresyonu KÜ' li hastalarda artmıştır. ancak patofizyolojideki rolü anlaşılamamıştır.	Olgu sunusu/olgu serileri 25 hasta, TNF-a inh. alanların %60 ında tam remisyona (Sand ve Thomsen) Malignite, Ciddi enfeksiyonlar Baş ağrısı Enjeksiyon yeri rx Döküntü Karın ağrısı İshal	Malignite, Ciddi enfeksiyonlar Baş ağrısı Enjeksiyon yeri rx Döküntü Karın ağrısı İshal
B-Araştırma Aşamasında Olan Biyolojikler				
Biyolojik	Kategori	Etki mekanizması	Çalışma kayıt numarası	
<b>Ligelizumab</b>	Anti-IgE	IgE nin Cε3 domain bağlanır IgE düzeyi ve FseRI düzeyi azaltır Omalizumab dandaha etkili	NCT02477332 NCT02649218	
<b>Quilizumab</b>	Anti-IgE	Membranda eksprese edilecek IgE molekülünü M1-prime segmentini hedefler IgE sentezleyecek B hücreler dönüşümü azaltır. Sonuçta serbest IgE düzeyi azalır.	NCT01987947	
<b>Kanakinumab Rilonasept</b>	Anti-IL-1beta	Özel ürtiker tiplerinde IL-1b artışı gösterilmiş. KÜ patogenezinin katılımı net değil ama inhibisyonu hastalığın gidişini etkileyebilir.	NCT01635127 NCT02171416	
<b>AZD1981</b>	PGD2 reseptör antagonisti	CRTH2, PGD2 reseptörüdür. KÜ hastalarda eozinofiller üzerinde eks artmıştır. CRTH2'nin inhibisyonu anti-inflamatuar etkili olabilir. Ürtikerin ciddiyetini azaltabilir	NCT02031679	
<b>GSK2646264 Topikal formu</b>	Sykinhibitor	KÜ hastalarında Syk, mast hücre ve bazofil disregülasyonunda rol alır. Sykinhibisyonu proinflamatuar mediatörleri azaltacak ve degranülasyonu önleyebilecektir.	NCT02424799	

## PGD2 Reseptör Antagonistileri

'Chemoattractant receptor homologous molecule expressed on TH2 cells' (CRTH2) bir PGD2 reseptör antagonistidir. Eozinofiller, bazofiller ve CD8+ T hücreleri üzerinde bulunur ve KÜ hastalarında ekspresyonu artmıştır. CRTH2'nin inhibisyonu anti-inflammatuvar etkisi ile ürtikerin ciddiyetini azaltabilir. Plasebo kontrollü, çift kör randomize, bir Faz 2 çalışmada, CRTH2 antogonisti AZD1981'in etkinliği çalışılmaktadır (NCT02031679).

## 'Spleentyrosinekinase' (Syk) İnhibitorü

Syk KÜ patogenezinde önemlidir. Mast hücre ve bazofildeki Syk sinyal iletimi, proinflammatuvar mediyatörlerin sentezi ve degranülasyonunda rol alırlar. Syk inhibisyonu proinflammatuvar mediyatörleri azaltarak degranülasyonu önleyebilir. GSK2646264 bir topikal Syk inhibitorüdür ve KÜ hastalarında çift kör randomize bir çalışmada güvenlik, tolerabilite ve farmakodinamiği değerlendirilmektedir (NCT02424799)

## Sonuç

Antihistaminik tedavisine dirençli KÜ olgularının tedavisinde biyolojik ilaçların önemli bir yeri olabilir. Bu grup ilaçlar içinde omalizumab, etkinliği ve güvenliği dikkate alınarak FDA ve EMA tarafından antihistaminige dirençli KÜ olgularının tedavisinde onaylanmıştır. Kronik ürtiker semptomları, varolan ve kullanım onayı almış tedavilerle olguların pek çoğunda kontrol altına alınabilmekle birlikte, bu seçeneklerin de yetmediği bir hasta grubu vardır. Bu hastalar için KÜ patogenezinin katılan sitokinleri, mediyatörleri ve onların reseptörlerini hedefleyen yeni ilaçlar ile pek çok çalışma yürütülmektedir. Bunlar arasında omalizumabın başarısı dikkate alınarak geliştirilen diğer anti-IgE'ler aktif olarak çalışılmaktadır. Daha az çalışılan rituksimab, IVIG, TNF-alfa antagonistleri dirençli olgular için alternatifler olabilir. Biyolojik ajanlarla hala cevaplanmamış pek çok soru ve bilgi eksikliği vardır. Yapılacak çalışmalardan elde edilecek sonuçlar KÜ patogenezinin anlamamızı ve KÜ endotiplerinin tanımlanmasını sağlayacaktır.

## Kaynaklar

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, ve ark. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. 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: 868–887.
2. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 33–52.
3. Zuberbier T, Balke M, Worm M, ve ark. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 869–873.
4. Cooke A, Bulkhi A, Casale TB. Role of biologics in intractable urticaria. *Biologics: Targets and Therapy* 2015; 9: 25–33.
5. Balp MM, Vietri J, Tian H, ve ark. The impact of chronic urticaria from the patient's perspective: a survey in five European countries. *Patient* 2015; 8: 551–558.
6. O'Donnell BF. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34: 89–104.
7. Saini SS. Basophil responsiveness in chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 286–290.
8. Kaplan A. Inflammation in chronic urticaria is not limited to the consequences of mast cell (or basophil) degranulation. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 834–835.
9. Casale TB, Bernstein JA, Maurer M, ve ark. Similar efficacy with omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite different background therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 743–750.e741.
10. Kaplan A. Therapy of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112: 419–425.
11. Maurer M, Kaplan A, Rosén K, ve ark. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1138–1139.
12. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, ve ark. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1270–1277.
13. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, ve ark. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy* 2018; 15. doi:10.1111/all.13397.
14. Joshi S, Khan DA. The Expanding Field of Biologics in the Management of Chronic Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1489–1499.
15. Kocatürk E, Maurer M, Metz M, Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2017; 7:1.
16. Bulkhi A, Cooke AJ, Casale TB. Biologics in Chronic Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017; 37: 95–112.

17. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, ve ark. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br J Dermatol* 1998; 138: 101–106.
18. Asero R. Are IVIG for chronic urticaria effective? *Allergy* 2000; 55: 1099–1101.
19. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, ve ark. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003; 149: 836–840.
20. Aubin F, Porcher R, Jeanmougin M, ve ark. Severe and refractory solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins: a phase II multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 948–953
21. Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, ve ark. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007; 39: 237–242.
22. Mallipeddi R, Grattan CE. Lack of response of severe steroid-dependent chronic urticaria to rituximab. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 333–334.
23. Arkwright PD. Anti-CD20 or anti-IgE therapy for severe chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 510–511;
24. Chakravarty SD, Yee AF, Paget SA. Rituximab successfully treats refractory chronic autoimmune urticaria caused by IgE receptor autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 1354–1355.
25. Steinweg SA, Gaspari AA. Rituximab for the Treatment of Refractory Chronic Autoimmune Urticaria. *J Drugs Dermatol*. 2015; 14: 1387.
26. Combalia A, Losno RA, Prieto-González S, Mascaró JM. Rituximab in Refractory Chronic Spontaneous Urticaria: An Encouraging Therapeutic Approach. *Skin Pharmacol Physiol* 2018; 31: 184–187.
27. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, ve ark. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 752–754
28. Gualdi G, Monari P, Rossi MT, ve ark. Successful treatment of systemic cold contact urticaria with etanercept in a patient with psoriasis. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1373–1374.
29. Sand FL, Thomsen SF. TNF-alpha inhibitors for chronic urticaria: experience in 20 patients. *J Allergy (Cairo)* 2013; 2013: 130905.
30. Sand FL, Thomsen SF. Off-label use of TNF-alpha inhibitors in a dermatological university department: retrospective evaluation of 118 patients. *Dermatol Ther* 2015; 28: 158–165