

# Position of omalizumab therapy in the treatment of spontaneous chronic urticaria. A case series and literature review

Miejsce terapii omalizumabem w leczeniu spontanicznej pokrzywki przewlekłej.  
Seria przypadków i przegląd piśmiennictwa

Aleksander Obtulowicz, Magdalena Pirowska, Judyta Maciejowska, Anna Wojas-Pelc

Department of Dermatology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2022, 109, 74–82

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.116736>

CORRESPONDING AUTHOR/  
ADRES DO KORESPONDENCJI:  
Magdalena Pirowska  
Katedra i Klinika Dermatologii  
Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
Kraków, Polska  
tel.: +48 600 858 891  
e-mail: pirowska@gmail.com

## ABSTRACT

**Introduction:** Urticaria is an etiopathologically complex disease. Current guidelines recommend an algorithm for urticaria treatment, which includes omalizumab as third line treatment.

**Objective:** To evaluate clinical efficacy of omalizumab in patients with urticaria.

**Case report:** Three women were treated with omalizumab for spontaneous chronic urticaria, resistant to standard therapy patterns. The concentration of total IgE determined in patients during omalizumab therapy in the first case was originally maintained at a low level, while during the continuation of the treatment it increased four times. In the second case, originally a near 2-fold decrease of total IgE concentration was observed, then it increased 1.5 times.

**Conclusions:** The obtained data confirm a high efficacy of omalizumab therapy in patients with spontaneous chronic urticaria. Fast and complete or nearly complete resolution of urticaria symptoms was observed during the treatment.

**Key words:** treatment, urticaria, omalizumab.

## STRESZCZENIE

**Wprowadzenie:** Etiopatogeneza pokrzywki jest złożona. Aktualne wytyczne zalecają algorytm leczenia tej choroby, w którym trzecim wyborem jest omalizumab.

**Cel pracy:** Ocena skuteczności klinicznej omalizumabu u pacjentów z pokrzywką.

**Opisy przypadków:** Trzy pacjentki leczono omalizumabem z powodu spontanicznej pokrzywki przewlekłej, odpornej na standardowe schematy leczenia. Całkowite stężenie IgE oznaczane u pacjentów w trakcie terapii omalizumabem w pierwszym przypadku utrzymywało się pierwotnie na niskim poziomie, natomiast w czasie kontynuacji terapii wzrosło czterokrotnie. W drugim przypadku początkowo zaobserwowano blisko dwukrotne zmniejszenie stężenia całkowitego IgE, następnie wzrosło ono 1,5-krotnie.

**Wnioski:** Otrzymane dane potwierdzają wysoką skuteczność terapii omalizumabem u pacjentów z spontaniczną pokrzywką przewlekłą. Obserwowano szybkie i całkowite lub prawie całkowite ustąpienie objawów pokrzywki w czasie leczenia.

**Słowa kluczowe:** leczenie, pokrzywka, omalizumab.

## INTRODUCTION

Urticaria is an etiopathologically complex disease. The basic lesion is the urticaria wheal which can be accompanied by angioedema; the characteristic subjective symptom is itching or burning sensation of the skin [1, 2].

The main criterion for urticaria classification is its duration. Urticaria may be acute, lasting up to 6 weeks, or chronic, where the symptoms last for 6 weeks or more. Simultaneously, chronic urticaria can be divided into spontaneous urticaria, with known and unknown cause, and induced urticaria [1].

It is estimated that acute urticaria can affect up to 20% of the population, while in 0.1% it is possible that it transforms into chronic urticaria. Currently, based on epidemiological studies, it is assumed that the problem of chronic urticaria affects about 1.8% of the population and its average duration is 3–5 years. The natural course of the disease indicates that in 50% of patients the symptoms of urticaria resolve within 6 weeks, and in 1–2% of patients urticaria can last up to 25 years [3, 4].

Current EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guidelines and Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society and the Polish Society of Allergology recommend a 4-stage algorithm for urticaria treatment. Its purpose should be complete management of urticaria symptoms using the most safe treatment methods possible [1, 5].

The first line of therapy are non-sedating anti-histamines in standard doses. If despite their administration the urticaria symptoms persist for 2–4 weeks, it is recommended to increase the doses four times – this is the second line of therapy. The third line of therapy, if urticaria persists for another 1–4 weeks, recommends adding omalizumab. The last line is cyclosporine to the third therapy line [1, 6]. In 2022, new EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guidelines were issued, which maintained the general recommendations in this regard.

Currently, for the evaluation of urticaria activity, the Urticaria Activity Score (UAS-7) is used. It is based on self-assessment, performed by the patient daily for 7 days, of the number of urticaria wheals and of the intensity of skin itching. The maximum score to be reached daily is 6, or score of 42 during a week-long observation [7, 8].

Based on the resulting score it is possible to qualify the urticaria to the group of mild (UAS-7: 7–15), moderate (UAS-7: 16–27) or severe (UAS-7: 28–42) [9].

Undoubtedly, the primary cell participating in urticaria etiopathogenesis is the mast cell. Its degranulation in the immunologic or non-immunologic mechanism starts the process of releasing preform-

## WPROWADZENIE

Etiopatogeneza pokrzywki jest złożona. Podstawową zmianą jest bąbel pokrzywkowy, któremu może towarzyszyć obrzęk naczyńioruchowy; charakterystycznym objawem subiektywnym jest swędzenie lub pieczenie skóry [1, 2].

Głównym kryterium klasyfikacji pokrzywki jest czas jej trwania. Pokrzywka może być ostra, trwająca do 6 tygodni lub przewlekła, w której objawy utrzymują się przez 6 tygodni lub dłużej. Jednocześnie pokrzywkę przewlekłą można podzielić na pokrzywkę spontaniczną o znanej i nieznannej przyczynie oraz pokrzywkę indukowaną [1].

Szacuje się, że ostra pokrzywka może dotyczyć nawet 20% populacji, natomiast w 0,1% przypadków możliwe jest jej przekształcenie w pokrzywkę przewlekłą. Obecnie na podstawie badań epidemiologicznych przyjmuje się, że problem przewlekłej pokrzywki dotyczy około 1,8% populacji, a średni czas jej trwania wynosi 3–5 lat. Naturalny przebieg choroby wskazuje, że u 50% pacjentów objawy pokrzywki ustępują w czasie 6 tygodni, a u 1–2% pacjentów pokrzywka może utrzymywać się do 25 lat [3, 4].

Wytyczne z 2018 roku EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO oraz Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego zalecają algorytm leczenia pokrzywki. Jego celem powinna być całkowita kontrola objawów przy użyciu możliwie najbezpieczniejszych metod terapii [1, 5].

Leczeniem pierwszego wyboru są niesedatywne leki przeciwhistaminowe w standardowych dawkach. Jeżeli pomimo ich podania objawy pokrzywki utrzymują się przez 2–4 tygodnie, zaleca się czterokrotne zwiększenie dawek – jest to leczenie drugiego wyboru. Trzeci wybór, jeśli pokrzywka utrzymuje się przez kolejne 1–4 tygodnie, stanowi dodanie omalizumabu. Ostatnim wyborem jest cyklosporyna dodana do leczenia trzeciego wyboru [1, 6]. W 2022 roku ukazały się nowe rekomendacje EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI, które utrzymały ogólne dotychczasowe zalecenia w tym zakresie.

Do oceny aktywności pokrzywki stosuje się modyfikację skali Urticaria Activity Score (UAS-7). Polega ona na dokonywanej przez pacjenta codziennie przez 7 dni ocenie liczby bąbli pokrzywkowych oraz nasilenia świądu skóry. Maksymalny wynik dzienny to 6 lub wynik 42 podczas tygodniowej obserwacji [7, 8].

Na podstawie uzyskanego wyniku pokrzywkę można zakwalifikować do grupy łagodnej (UAS-7: 7–15), umiarkowanej (UAS-7: 16–27) lub ciężkiej (UAS-7: 28–42) [9].

Niewątpliwie podstawową komórką biorącą udział w etiopatogenezie pokrzywki jest komórka tuczna. Jej degranulacja w mechanizmie immunolo-

able mediators, and simultaneously their formation *de novo* and secretion from the lipid membrane of the cell.

Works from the recent few years [10–14] indicate that in urticaria etiopathogenesis, an important role might be played by auto-immunologic and auto-reactive mechanisms including the participation of IgE-class and IgG-class antibodies, binding or cross-linking the FcεR1 receptor on effector cells. These antibodies should increase the activity of mast cells, basophils and dendritic cells, which manifests with their increased tendency to accumulation and *de novo* synthesis of inflammatory mediators and cytokines, without inducing degranulation. This is the reason for a growing importance of therapy with an anti-IgE drug, omalizumab, in chronic urticaria treatment.

Omalizumab is a recombinant, humanized monoclonal anti-IgE antibody, selectively binding to the free IgE. It is suspected that the resulting complexes of anti-IgE-IgE are eliminated from the body, which reduces the concentration of free IgE and decreases the expression of a receptor with high affinity to IgE (FcεR1) on effector cells. Additionally, stabilization of their wall should occur, with an increase of the threshold value for inducing degranulation of effector cells in mechanisms including auto-immune factors [10, 11, 14, 15].

## CASE REPORTS

Three female patients were treated with omalizumab for chronic, spontaneous urticaria, glucocorticosteroid-dependent, resistant to standard therapy patterns.

Patient 1, 42-year-old, was diagnosed in 2006 with steroid-dependent chronic urticaria. Hospitalized several times in the center for lack of disease management despite using a quadruple dose of non-sedating antihistamine drugs. In medical history, lip swelling without concomitant dyspnea occurred. In the past, she was treated with dapsone, cyclosporine and montelukast, with temporary and partial management of urticaria.

Patient 2, 47-year-old, has had psoriasis for many years and was diagnosed 3 years ago with steroid-dependent chronic urticaria. So far, treated with maximum doses of non-sedative antihistamine drugs, cyclosporine and Disulone – without permanent urticaria management.

Patient 3, 43-year-old, has a 12-year history of steroid-dependent chronic urticaria, resistant to maximum doses of second-generation anti-histamine drugs and immunomodulating drugs. She was treated so far, without reaching a permanent disease management, with cyclosporine, methotrexate, mycophenolate mofetil and dapsone. In 2015, treated with

gicznym lub nieimmunologicznym rozpoczyna proces uwalniania preformowanych mediatorów, a jednocześnie ich produkcję *de novo* i wydzielanie z błony lipidowej komórki.

Prace z ostatnich kilku lat [10–14] wskazują, że w etiopatogenezie pokrzywki ważną rolę mogą odgrywać mechanizmy autoimmunologiczne i autoreaktywne, w tym przeciwciała klasy IgE i IgG, wiązanie lub sieciowanie receptora FcεR1 na komórkach efektorowych. Przeciwciała te powinny zwiększać aktywność komórek tucznych, bazofilów i komórek dendrytycznych, co objawia się ich zwiększoną tendencją do gromadzenia i syntezy *de novo* mediatorów zapalnych i cytokin, bez wywoływania degranulacji. To stanowi przyczynę rosnącego znaczenia leku anti-IgE – omalizumabu – w leczeniu pokrzywki przewlekłej.

Omalizumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym anti-IgE, selektywnie wiążącym się z wolnymi IgE. Podejrzewa się, że powstałe kompleksy anti-IgE-IgE są eliminowane z organizmu, co zmniejsza stężenie wolnej IgE i redukuje ekspresję receptora o wysokim powinowactwie do IgE (FcεR1) na komórkach efektorowych. Dodatkowo powinna nastąpić stabilizacja ich ściany, ze wzrostem wartości progowej indukowania degranulacji komórek efektorowych, przy wykorzystaniu mechanizmów obejmujących czynniki autoimmunologiczne [10, 11, 14, 15].

## OPIS PRZYPADKÓW

Przedstawiono trzy pacjentki leczone omalizumabem z powodu przewlekłej pokrzywki spontanicznej, zależnej od glikokortykosteroidów, odpornej na standardowe schematy leczenia.

Pacjentka, 42 lata, ze zdiagnozowaną w 2006 roku pokrzywką przewlekłą steroidozależną. Kilkakrotnie hospitalizowana z powodu braku postępów leczenia choroby pomimo zastosowania początkowej dawki niesedatywnych leków przeciwhistaminowych. W wywiadzie odnotowano obrzęk warg bez towarzyszącej duszności. W przeszłości pacjentka była leczona dapsonem, cyklosporyną i montelukastem, z tymczasową i częściową kontrolą objawów pokrzywki.

Pacjentka, lat 47, z wieloletnią łuszczycą i przewlekłą pokrzywką steroidozależną rozpoznaną 3 lata wcześniej. Dotychczas była leczona maksymalnymi dawkami niesedatywnych leków przeciwhistaminowych, cyklosporyny i dapsonu – bez uzyskania trwałej kontroli choroby.

Pacjentka, lat 43, z trwającą od 12 lat przewlekłą pokrzywką steroidozależną oporną na maksymalne dawki niesedatywnych leków przeciwhistaminowych drugiej generacji i leków immunomodulujących w wywiadzie. Kobieta była leczona dotychczas cyklo-

omalizumab with a good tolerance and inhibition, during the therapy, of appearance of skin lesions in the course of urticaria. In history, she had incidents of angioedema and proteinuria.

## Results

In all the patients, the autologous serum test was found positive; ANA – positive, titer of 1 : 160. The examinations excluded auto-immune thyroiditis, latent inflammatory foci (CRP, serodiagnostics for viruses, *Helicobacter pylori* antigen in feces). The tryptase level within the normal range, physical tests, exercise test, compression test, ice test – negative. An interview about food allergy proved to be negative.

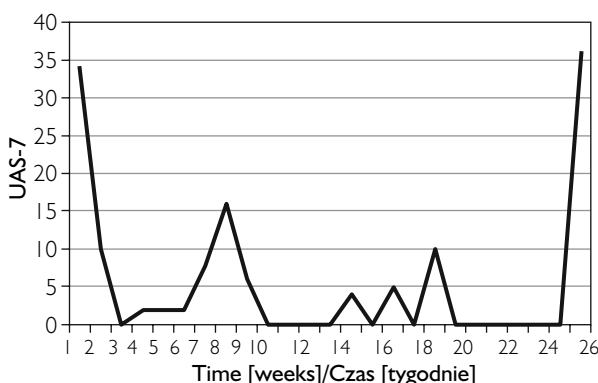
Patient 1: the drug was administered in week 1, 4, 8, 14 and 18. The first 3 doses were 2 × 150 mg, next two were 150 mg. Based on the obtained results, monitoring urticaria activity during the whole therapy period, it was found that UAS-7 values decreased from the baseline of 34 to the average of 4.25, and

sporną, metotreksatem, mykofenolanem mofetylu i dapsonem, bez uzyskania trwałej kontroli objawów. W 2015 roku leczona omalizumabem z dobrą tolerancją i zahamowaniem pojawiania się zmian skórnych w czasie terapii. W wywiadzie stwierdzono incydenty obrzęku naczynioruchowego i białkomoczu.

## Wyniki

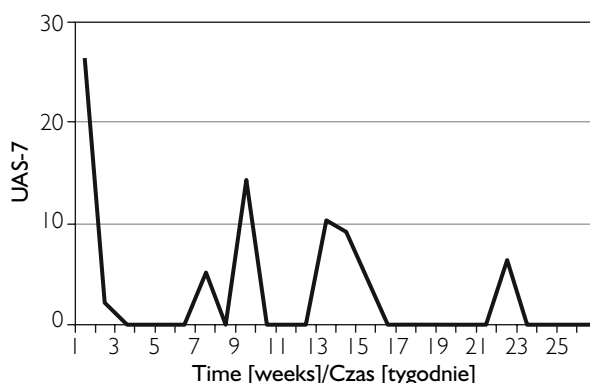
U wszystkich pacjentek test z surowicą autologiczną był dodatni; ANA – dodatnie, miano 1 : 160. Wyniki badań umożliwiły wykluczenie autoimmunologicznego zapalenia tarczycy, utajonych ognisk zapalnych (w tym CRP, serodiagnostykę w kierunku infekcji wirusowych, antygen *Helicobacter pylori* w kale). Stężenie tryptazy w normie, próby fizyczne, próba wysiłkowa, próba ściskania, próba lodowa – wyniki ujemne. Wywiad w kierunku alergii pokarmowej negatywny.

Pierwsza pacjentka: lek podano w 1., 4., 8., 14. i 18. tygodniu. Pierwsze 3 dawki dobowe wynosiły 2 × 150 mg,



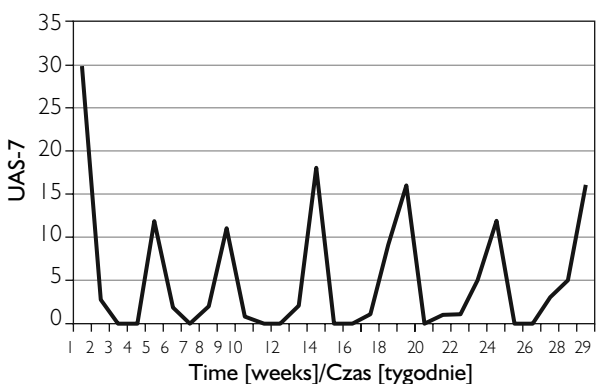
**Figure 1.** Change in UAS-7 values after the administration of subsequent doses of the drug in patient 1

**Rycina 1.** Zmiana wartości UAS-7 po podaniu kolejnych dawek leku u pierwszej pacjentki



**Figure 2.** Change in UAS-7 values after the administration of subsequent doses of the drug in patient 2

**Rycina 2.** Zmiana wartości UAS-7 po podaniu kolejnych dawek leku u drugiej pacjentki

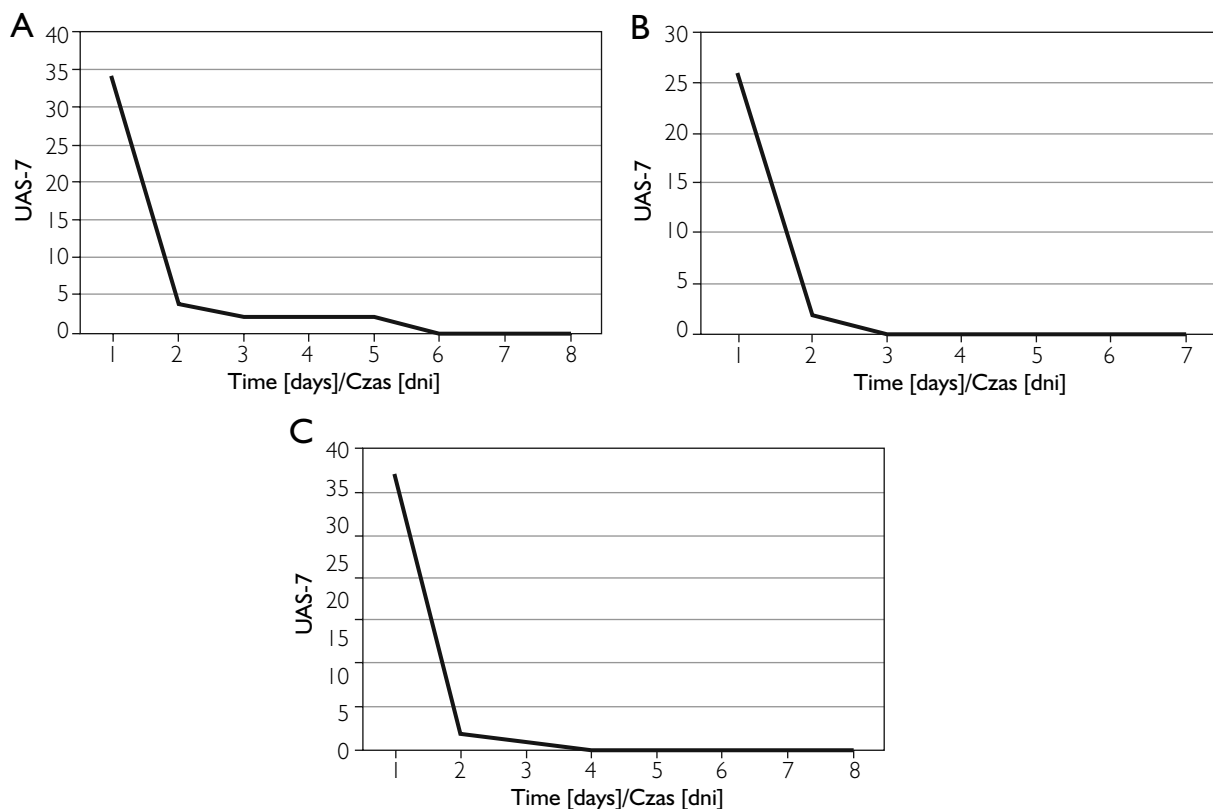


**Figure 3.** Change in UAS-7 values after the administration of subsequent doses of the drug in patient 3

**Rycina 3.** Zmiana wartości UAS-7 po podaniu kolejnych dawek leku u trzeciej pacjentki

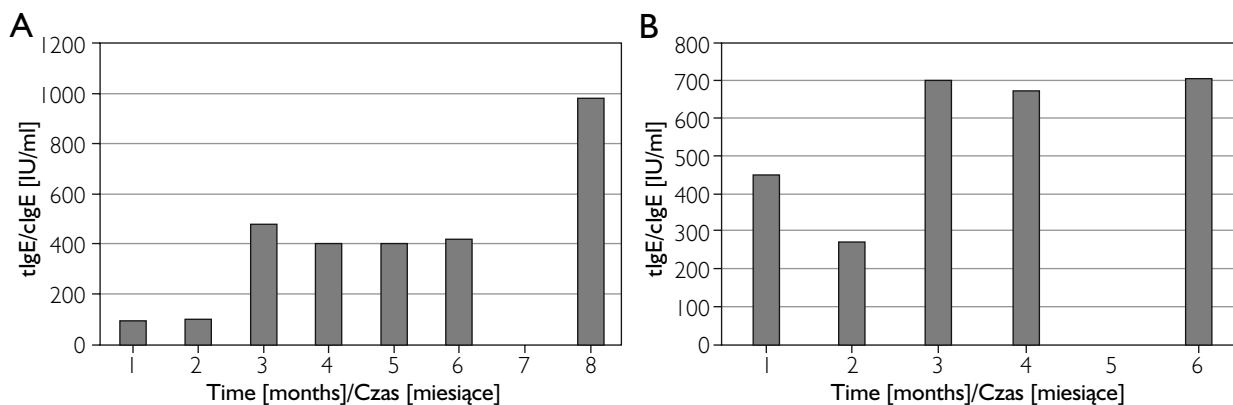
kolejne dwie – 150 mg. Na podstawie uzyskanych wyników, monitorując aktywność pokrzywki w całym okresie leczenia, stwierdzono, że wartości UAS-7 zmniejszyły się z wartości wyjściowej 34 do średnio 4,25, a średnie wartości UAS w okresie obserwowanego zaostrzenia objawów wyniosły 14,1. Dodatkowo obserwowano 13 tygodni bez zmian pokrzywkowych i swędzenia (ryc. 1).

Druga pacjentka: lek podawano w 1., 4., 8., 14. i 18. tygodniu. Pierwsze 3 dawki wynosiły 2 × 150 mg, kolejne dwie – 150 mg. W przypadku drugiej pacjentki stwierdzono, że wartości UAS-7 zmniejszyły się od wartości wyjściowych 26 do średnio 2,04, a średnie wartości UAS podczas obserwowanego zaostrzenia objawów wyniosły 8,75. Dodatkowo u pacjentki obserwowano 18 tygodni bez zmian pokrzywkowych i swędzenia (ryc. 2).



**Figure 4.** Change in UAS-7 values after drug administration in the first week of observation in three patients (A – patient 1, B – patient 2, C – patient 3)

**Rycina 4.** Zmiana wartości UAS-7 po podaniu leku w pierwszym tygodniu obserwacji u trzech pacjentek (A – pacjentka 1, B – pacjentka 2, C – pacjentka 3)



**Figure 5.** Change of total IgE (tgE) concentration in patients 1 (A) and 2 (B)

**Rycina 5.** Zmiana całkowitego stężenia IgE (cIgE) u pierwszej (A) i drugiej pacjentki (B)

average values of UAS during the observed exacerbation of symptoms were 14.1. Additionally, 13 weeks without urticaria lesions and itching were recorded for the patient (fig. 1).

Patient 2: the drug was administered in week 1, 4, 8, 14 and 18. The first 3 doses were 2 × 150 mg, next two were 150 mg. For the patient, it was found that UAS-7 values decreased from the baseline of 26 to the average of 2.04, and average values of UAS during the observed exacerbation of symptoms were 8.75.

Trzecia pacjentka: 150 mg omalizumabu podano w tygodniu 1., 8., 12., 18., 24. W przypadku trzeciej pacjentki stwierdzono, że wartości UAS-7 zmniejszyły się od wartości wyjściowych 30 do średnio 4,20, a średnie wartości UAS w okresie obserwowanego zaostrzenia objawów wyniosły 14,2. Dodatkowo u pacjentki stwierdzono 10 tygodni bez zmian pokrzywkowych i swędzenia (ryc. 3).

Szybkość działania leku u przedstawionych pacjentów była zindywidualizowana (ryc. 4).

Additionally, 18 weeks without urticaria lesions and itching were recorded for the patient (fig. 2).

Patient 3: omalizumab of 150 mg was administered in week 1, 8, 12, 18, 24. For patient 3, it was found that UAS-7 values decreased from the baseline of 30 to the average of 4.20, and average values of UAS during the observed exacerbation of symptoms were 14.2. Additionally, 10 weeks without urticaria lesions and itching were recorded for the patient (fig. 3).

The speed of drug action was individual in the observed patients (fig. 4).

In patient 1, the intensity of symptoms assessed with UAS-7 score decreased by 88.2% within the first 24 hours, and a complete resolution of disturbances was observed on the 6<sup>th</sup> day.

In patient 2, the intensity of symptoms assessed with UAS-7 score decreased by 92.3% within the first 24 hours, and a complete resolution of disturbances was observed on the 2<sup>nd</sup> day.

In patient 3, the intensity of symptoms assessed with UAS-7 score decreased by 93.75% within the first 24 hours, and a complete resolution of disturbances was observed on the 2<sup>nd</sup> day.

Simultaneously, for the first 2 patients, the concentration of total IgE (tIgE) was determined during the drug administration and after completion of the treatment (fig. 5).

The concentration of tIgE determined in patients during omalizumab therapy in the first case was originally maintained at a low level (95.6–103 IU/ml), while during the continuation of the treatment it increased four times (407–418 IU/ml); after completing the therapy and recurrence of urticaria symptoms it increased 5 times (981 IU/ml).

In the second case, originally a nearly 2-fold decrease of tIgE concentration was observed (from 449 to 269 IU/ml), then it increased 1.5 times (698–673 IU/ml); after the completion of drug treatment, with no recurrence of symptoms, it maintained at a constant, if increased, level (704 IU/ml).

## DISCUSSION

The obtained data confirm a high effectiveness of omalizumab therapy in patients with spontaneous chronic urticaria, and the fast and complete or nearly complete resolution of urticaria symptoms observed during the treatment confirms observations of other authors [15–18]. Recurrence of urticaria symptoms after the completion of the treatment is usually observed after 4–8 weeks – which is consistent with our observations and these of other authors [15, 18, 19]. It is also the proof that the therapy has a symptomatic nature and does not modify the course of the disease [15–18].

The therapy is characterized by a fast onset of action. In the observed patients, during the first

U pierwszej pacjentki nasilenie objawów oceniane w skali UAS-7 zmniejszyło się o 88,2% w czasie pierwszych 24 godzin, a całkowite ustąpienie zaburzeń obserwowano w 6. dobie.

U drugiej pacjentki nasilenie objawów ocenianych w skali UAS-7 zmniejszyło się o 92,3% w czasie pierwszych 24 godzin, a całkowite ustąpienie zaburzeń obserwowano w 2. dobie.

U trzeciej pacjentki nasilenie objawów oceniane w skali UAS-7 zmniejszyło się o 93,75% w czasie pierwszych 24 godzin, a całkowite ustąpienie zaburzeń obserwowano w 2. dobie.

Jednocześnie u dwóch pierwszych pacjentek oznaczono całkowite stężenie IgE (cIgE) w czasie podawania leku i po zakończeniu leczenia (ryc. 5).

Całkowite stężenie IgE oznaczane u pacjentów w czasie terapii omalizumabem w pierwszym przypadku utrzymywało się początkowo na niskim poziomie (95,6–103 IU/ml), natomiast w czasie kontynuowania leczenia wzrosło czterokrotnie (407–418 IU/ml), a po zakończeniu terapii i nawrocie objawów pokrzywki wzrosło pięciokrotnie (981 IU/ml).

W drugim przypadku początkowo zaobserwowano prawie dwukrotną redukcję stężenia cIgE (z 449 do 269 IU/ml), a następnie 1,5-krotny wzrost (698–673 IU/ml); po zakończeniu leczenia farmakologicznego, bez nawrotu objawów, stężenie utrzymywało się na stałym, podwyższonym poziomie (704 IU/ml).

## OMÓWIENIE

Otrzymane wyniki potwierdzają wysoką skuteczność terapii omalizumabem u pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną, a obserwowane szybkie i całkowite lub prawie całkowite ustąpienie objawów pokrzywki w czasie leczenia potwierdza obserwacje innych autorów [15–18]. Nawrót objawów pokrzywki po zakończeniu terapii obserwuje się zwykle po 4–8 tygodniach, co jest zgodne z obserwacjami własnymi i innych autorów [15, 18, 19]. Jest to również dowód na to, że terapia ma charakter objawowy i nie modyfikuje przebiegu choroby [15–18].

Leczenie charakteryzuje się szybkim początkiem działania. U obserwowanych pacjentek w czasie pierwszych 24 godzin średnie nasilenie świądu i liczba bąbli pokrzywkowych oceniane w skali UAS zmniejszyły się o 91,4%, a czas całkowitego ustąpienia pokrzywki i uczucia swędzenia wyniósł 2–6 dni. Uzyskane dane potwierdzają doniesienia innych autorów o szybkim działaniu leku [14, 15, 20].

Z przedstawionych danych wynika, że zalecana dawka 300 mg omalizumabu jest bardzo skuteczna i umożliwia leczenie pokrzywki, a próba zmniejszenia dawki leku do 150 mg i próba wydłużenia czasu między kolejnymi podaniami leku nie powoduje

24 hours, the average intensity of itching and the number of urticaria wheals assessed by UAS score decreased by 91.4%, and the time of complete resolution of urticaria and itching sensation was 2–6 days. The obtained data confirm the reports by other authors about the fast action of the drug [14, 15, 20].

The presented data show that the recommended dose of 300 mg is highly effective and allows for the urticaria management, and an attempt to decrease the drug dose to 150 mg and an attempt to extend the time between the subsequent applications of the drug does not cause the loss of control over the disease symptoms, which is also consistent with the observations of other authors [14, 15].

One of our most interesting observations is short remission times in patient 3. In comparison to the remaining two patients, for patient 3, no inducing, first 3 doses of  $2 \times 150$  mg were used, which could be the reason for shorter remission periods. This observation requires further studies.

The obtained data concerning the change of tIgE concentration during omalizumab therapy and after its completion are not consistent with the reports of other authors [21], where the return of tIgE concentration to the baseline value was observed not earlier than 18–20 weeks after the end of omalizumab therapy.

Despite the fact that the previous results of studies [15] did not confirm the presence of a link between the baseline concentration of tIgE and the effectiveness of omalizumab therapy, there is a relation between the increase in this concentration and the decrease in expression of FcεR1 receptor on effector cells [22]. The decrease in tIgE concentration, observed when starting the drug therapy, could be explained by its binding to anti-IgE and elimination, in the form of complexes, from the body. The later increase in the concentration might be a result of compensative production. On the other hand, the sharp increase in tIgE concentration after the completion of treatment in the first case can be interpreted as an indication of an increase in mastocyte activity, preceding the recurrence of urticaria. The constant level of tIgE concentration observed in the second case and maintained after the completion of therapy might predict an extinction of the patient tendency for autoimmune reaction accompanying an increased activity of effector cells.

It is known that the receptor expression decreases more rapidly on basophils than on mastocytes in the skin [22, 23], therefore, the observed increase in tIgE concentration might be a prognostic for an increase in expression and a decrease in the sensitivity threshold of the receptor on effector cells.

Disease remission obtained in patient 2 could result from a natural course of urticaria. A spontaneous urticaria remission within 6 months is observed in

utrata kontroli objawów choroby, co jest również zgodne z obserwacjami innych autorów [14, 15].

Jedną z naszych najciekawszych obserwacji dotyczy krótkiego czasu remisji u trzeciej pacjentki. W porównaniu z pozostałymi dwiema u trzeciej pacjentki zastosowano pierwsze 3 dawki  $2 \times 150$  mg bez indukcji, co mogło być przyczyną skrócenia okresu remisji. Ta obserwacja wymaga dalszych badań.

Otrzymane wyniki dotyczące zmiany stężenia cIgE w czasie leczenia omalizumabem i po jego zakończeniu nie są zgodne z doniesieniami innych autorów [21], opisujących powrót stężenia cIgE do wartości wyjściowej nie wcześniej niż 18–20 tygodni po zakończeniu terapii omalizumabem.

Pomimo że dotychczasowe wyniki badań [15] nie potwierdziły istnienia związku między wyjściowym stężeniem cIgE a skutecznością terapii omalizumabem, występuje zależność między wzrostem tego stężenia a spadkiem ekspresji receptora FcεR1 na komórkach efektorowych [22]. Obserwowaną na początku terapii lekowej redukcję stężenia cIgE można tłumaczyć jego wiązaniem się z anti-IgE i eliminacją z organizmu w formie kompleksów. Późniejszy wzrost stężenia może być wynikiem kompensacji. Gwałtowny wzrost stężenia cIgE po zakończeniu leczenia w pierwszym przypadku można interpretować jako oznakę wzrostu aktywności komórek tucznych, poprzedzającej nawrót pokrzywki. Obserwowane w drugim przypadku utrzymywanie się stałego poziomu cIgE po zakończeniu terapii może zapowiadać wygaśnięcie skłonności pacjenta do reakcji autoimmunologicznej towarzyszącej zwiększonej aktywności komórek efektorowych.

Wiadomo, że ekspresja receptora spada szybciej na bazofilach niż na komórkach tucznych w skórze [22, 23], dlatego obserwowany wzrost stężenia cIgE może być prognostykiem wzrostu ekspresji i obniżenia progu wrażliwości receptora na komórkach efektorowych.

Remisja choroby uzyskana u pacjentki nr 2 może wynikać z naturalnego przebiegu pokrzywki. Samoistną remisję pokrzywki w czasie 6 miesięcy obserwuje się u 50% pacjentów, w czasie 2 lat u 20%, a u 10% pacjentów ustępuje ona w ciągu 5 lat [2, 3, 20].

U trzeciej pacjentki, u której wysiew pokrzywki wystąpił po zakończeniu terapii omalizumabem w innym ośrodku, włączenie terapii co 6–8 tygodni w dawce 150 mg skutkowało ponownym uzyskaniem kontroli nad chorobą, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [20] i potwierdza brak wtórnej oporności na lek.

## WNIOSKI

Przegląd dostępnego piśmiennictwa dotyczącego omalizumabu i pokrzywki przewlekłej wskazuje na

50% of patients, in 20% within 2 years, and in 10% of patients it is resolved within 5 years [2, 3, 20].

In patient 3, where urticaria seeding occurred after the completion of omalizumab therapy in another center, inclusion of therapy every 6–8 weeks in a dose of 150 mg resulted in obtaining the control over the disease again, which is consistent with observations of other authors [20] and confirms the lack of secondary resistance to the drug.

skuteczność terapii stałą dawką leku podawanego w regularnych odstępach czasu, a także podawaniem mniejszych dawek leku w stopniowo wydłużających się odstępach czasu. Z naszego doświadczenia wynika, że dawka 150 mg podawana co 5–8 tygodni jest wystarczająca do utrzymania kontroli objawów przewlekłej pokrzywki, a zaobserwowany wzrost stężenia cIgE w trakcie terapii poprzedzał zaostrzenie pokrzywki i konieczność zwiększenia dawki leku.

## CONCLUSIONS

The review of available literature on omalizumab and chronic urticaria shows the effectiveness of the therapy with a constant drug dose administered at regular time intervals as well as administration of lower doses of the drug at gradually extending time intervals. Our experience shows that the dose of 150 mg administered every 5–8 weeks is sufficient to maintain the control over the symptoms of chronic urticaria, and the observed increase in tIgE concentration during the therapy preceded an exacerbation of urticaria and necessity of increasing the drug dose.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

## References Piśmiennictwo

- Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B., et al.: The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018, 73, 1393-1414.
- Obtułowicz A.: Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy. In: *Alergologia*. K. Obtułowicz (ed.). PZWL, Warszawa, 2016, 292-306.
- Kupczyk M., Kuna P.: Omalizumab w terapii pokrzywek. *Terapia* 2015, *Alergologia* 23: 99-102.
- Gaig P., Olona M., Munoz Lajarazu D., Gaig P., Olona M., Munoz Lajarazu D., et al.: Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004, 14, 214-220.
- Nowicki R.J., Grubska-Suchanek E., Jahnz-Różyk K., Kruszewski J., Trzeciak M., Wilkowska A., et al.: Urticaria. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society and the Polish Society of Allergology. *Dermatol Rev* 2020, 107, 1-14.
- Kaplan A.P.: Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012, 4, 326-331.
- Asero R., Tedeschi A.: Usefulness of a short course of oral prednisone in antihistamine-resistance chronic urticaria: a retrospective analysis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2010, 20, 386-390.
- Młynek A., Zalewska-Janowska A., Martus P., Staubach P., Zuberbier T., Maurer M.: How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008, 63, 777-780.
- Stull D., McBride D., Tian H., Gimenez Arnau A., Maurer M., Marsland A., et al.: Analysis of disease activity categories in chronic spontaneous/idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2017, 177, 1093-1101.
- 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, 337-342.
- Maurer M., Altrichter S., Bieber T., Biedermann T., Bräutigam M., Seyfried S.: Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128, 202-209.
- Kashiwakura J., Okayama Y., Furue M., Kabashima K., Shimada S., Ra C., et al.: Most highly cytokinergic IgEs have polyreactivity to autoantigens. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012, 4, 332-340.
- Confino-Cohen R., Chodick G., Shalev V., Leshno M., Kimhi O., Goldberg A.: Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 129, 1307-1313.
- Metz M., Ohanyan T., Church M.K., 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.



15. Metz M., Ohanian T., Church M.K., Maurer M.: Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014, 150, 288-290.
16. Kasperska-Zajac A., Jarzab J., Żerdzińska A., Bąk K., Grzanka A.: Effective treatment of different phenotypes of chronic urticaria with omalizumab: case reports and review of literature. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016, 29, 320-328.
17. Asero R., Pinter E., Marra A.M., Tedeschi A., Cugno M., Marzano A.V.: Current challenges and controversies in the management of chronic spontaneous urticaria. *Expert Rev Clin Immunol* 2015, 11, 1073-1082.
18. Asero R., Tedeschi A., Cugno M.: Treatment of refractory chronic urticaria: current and future therapeutic options. *Am J Clin Dermatol* 2013, 14, 481-488.
19. Metz M., Ohanian T., Church M.K., 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.
20. Kaplan A., Ledford D., Ashby M., Canvin J., Zazzali J.L., Conneret E. et al.: Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 132, 101-109.
21. Slavin R.G., Ferioli C., Tannenbaum S.J., Martin C., Blogg M., Lowe P.J., et al.: Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123, 107-113.
22. Lin H., Boesel K.M., Griffith D.T., Prussin C., Foster B., Romero F.A., et al.: Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεpsilonRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113, 297-302.
23. Beck L.A., Marcotte G.V., MacGlashan D., Togia A., Saini S.: Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεpsilonRI expression and function. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 11, 527-530.

**Received:** 31.08.2020

**Accepted:** 7.02.2022

**Otrzymano:** 31.08.2020 r.

**Zaakceptowano:** 7.02.2022 r.

---

#### How to cite this article

Obtulowicz A., Pirowska M., Maciejowska J., Wojas-Pelc A.: Position of omalizumab therapy in the treatment of spontaneous chronic urticaria. A case series and literature review. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2022, 109, 74-82.

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.116736>.